

DIABETOGENER EFFEKT VON PROLACTIN
UND WACHSTUMSHORMON BEIM MENSCHEN:

STUDIE BEI PATIENTEN MIT
HYPERPROLACTINÄMIE UND AKROMEGALIE

THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

ARTHUR WEISSMANN

—
1978
—

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR : PROFESSOR DR. E. BUCHBORN

DIABETOGENER EFFEKT VON PROLACTIN
UND WACHSTUMSHORMON BEIM MENSCHEN:

STUDIE BEI PATIENTEN MIT
HYPERPROLACTINÄMIE UND AKROMEGALIE

THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

ARTHUR WEISSMANN

AUS MÜNCHEN

1978



Mit Genehmigung des Fachberichts Medizin der Universität München

Berichterstatter :	Priv.Doiz.Dr. R.Landgraf
Mitberichterstatter :	Prof.Dr. E.Buchborn
Dekan :	Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 28. Februar 1978

DIESE ARBEIT IST MEINEN ELTERN GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	1
1.1. PROLACTIN	1
1.1.1. Krankheitsbilder mit Hyperprolactinämie	1
1.1.2. Prolactin und Kohlenhydratstoffwechsel	2
1.2. WACHSTUMSHORMON	4
1.2.1. Akromegalie	4
1.2.2. Wachstumshormon und Kohlenhydratstoffwechsel	5
1.3. ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	6
<u>2. METHODEN</u>	7
2.1. RADIOIMMUNOLOGISCHE HORMONBESTIMMUNGEN	7
2.1.1. Radioimmunoassay für Insulin	7
2.1.1.1. Kreuzimmunität des Insulinassays mit humanem Prolactin	8
2.1.2. Radioimmunoassay für humanes Prolactin (hPRL)	10
2.1.3. Radioimmunoassay für humanes Wachstums- hormon (hGH)	10
2.1.4. Radioimmunoassay für humanes Luteinisierungs- hormon (LH)	11
2.1.5. Radioimmunoassay für humanes Thyreotropin (TSH)	11
2.2. WEITERE LABORMETHODEN	11
2.2.1. Cortisolbestimmung	11
2.2.2. Glukosebestimmung	12
2.3. ORALER GLUKOSETOLERANZTEST (OGTT)	12
2.4. 2-BROMO-ALPHA-ERGOCRYPTIN (CB 154)	13
2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG	14
<u>3. ERGEBNISSE</u>	15
3.1. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI HYPERPROLACTINÄMIE	15
3.1.1. Patienten	15
3.1.1.1. Vergleichskollektiv	15

	Seite
3.1.1.2. Patienten mit Hyperprolactinämie	15
3.1.2. OGTT	18
3.1.2.1. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel	18
3.1.2.2. Glukosetoleranz	19
3.1.2.3. Insulinsekretion	20
3.1.2.4. Körpergewicht und Insulinsekretion	20
3.1.3. OGTT bei CB 154-Therapie	21
3.1.3.1. CB 154-Therapie	21
3.1.3.2. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel unter CB 154	21
3.1.3.3. Glukosetoleranz unter CB 154	24
3.1.3.4. Insulinsekretion unter CB 154	24
3.1.3.5. Insulinogener Index	24
3.1.3.6. Beta-Zell-Funktion	25
3.1.3.7. Periphere Insulinaktivität	26
3.1.3.8. Glukosetoleranz-Index	28
3.1.3.9. Suppression der hPRL-Spiegel durch CB 154 in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion	28
3.1.4. OGTT bei operativer Therapie	29
3.1.4.1. Operative Therapie	29
3.1.4.2. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel bei operativer Therapie	30
3.1.4.3. Glukosetoleranz bei operativer Therapie	31
3.1.4.4. Insulinsekretion bei operativer Therapie	32
3.1.4.5. Insulinogener Index bei operativer Therapie	33
3.1.4.6. Beta-Zell-Funktion bei operativer Therapie	33
3.1.4.7. Periphere Insulinaktivität bei operativer Therapie	34
3.1.4.8. Glukosetoleranz-Index bei operativer Therapie	34
3.1.4.9. Suppression der hPRL-Spiegel durch Operation in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion	34
3.2. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI AKROME GALIE	35
3.2.1. OGTT bei CB 154-Therapie	35
3.2.1.1. Patienten	35
3.2.1.2. CB 154-Therapie	36
3.2.1.3. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel unter CB 154	37
3.2.1.4. Glukosetoleranz unter CB 154	38
3.2.1.5. Insulinsekretion unter CB 154	38
3.2.1.6. Insulinogener Index	38
3.2.1.7. Beta-Zell-Funktion	39
3.2.1.8. Periphere Insulinaktivität	40
3.2.1.9. Glukosetoleranz-Index	40
3.2.1.10. Suppression der hGH-Spiegel durch CB- 154 in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion	41

	Seite
3.2.2. OGTT bei operativer Therapie	41
3.2.2.1. Patienten	41
3.2.2.2. Operative Therapie	43
3.2.2.3. Basale Blutglukose- und Seruminulinspiegel bei operativer Therapie	44
3.2.2.4. Glukosetoleranz bei operativer Therapie	44
3.2.2.5. Insulinsekretion bei operativer Therapie	44
3.2.2.6. Insulinogener Index	46
3.2.2.7. Beta-Zell-Funktion	46
3.2.2.8. Periphere Insulinaktivität	46
3.2.2.9. Glukosetoleranz-Index	47
3.2.2.10. Suppression der hGH-Spiegel durch Operation in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion	47
<u>4. DISKUSSION</u>	48
4.1. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI HYPERPROLACTINÄMIE	48
4.2. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI AKROMEGALIE	50
4.3. WACHSTUMSHORMON UND PROLACTIN ALS INSULINANTAGONISTEN	52
4.4. THERAPIE DIABETISCHER STOFFWECHSELLAGEN MIT BROMOCRYPTIN	57
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	59
<u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	61



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

1.1. PROLACTIN

1.1.1. Krankheitsbilder mit Hyperprolactinämie

Die erste in der Literatur dokumentierte Beschreibung eines Krankheitsbildes, das nach unserem heutigen Wissen wohl mit einem erhöhten Prolactinspiegel einhergegangen sein muß, findet man bereits bei HIPPOKRATES. In seinen Aphorismen schrieb er im fünften Abschnitt, § 39 : " Wenn eine Frauensperson weder schwanger ist, noch geboren hat, und dennoch in den Brüsten Milch abgesetzt wird, so fehlt es an der monatlichen Reinigung. . . " (34). Dieses, heute als Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom bekannte Krankheitsbild geriet wieder in Vergessenheit bis CHIARI et al. (10) im Jahre 1855 und FROMMEL (25) im Jahre 1882 über Patientinnen berichteten, die nach ihrer Niederkunft Anhalten der Milchsekretion und Ausbleiben der Regelblutung zeigten.

Ein halbes Jahrhundert später, nämlich 1932 berichtete KRESTIN (43) über zwei junge Frauen mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe, die nicht geboren hatten und einen röntgenologisch nachweisbaren intrasellären Tumor aufwiesen.

ARGONZ und DEL CASTILLO (3) veröffentlichten 1953 einen Bericht über Patientinnen mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe ohne Zusammenhang mit einer Geburt und ohne Hypophysentumor. FORBES, HENNE-MANN, GRISWOLD und ALBRIGHT (21) fanden bei 8 von 15 Patientinnen mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe eine radiologisch nachweisbare Vergrößerung der Sella turcica.

Aufgrund dieser Publikationen wurden über lange Zeit drei verschiedene Syndrome mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe unterschieden:

1. das CHIARI-FROMMEL-SYNDROM

Galaktorrhoe und Amenorrhoe post partum,

2. das ARGONZ-DEL CASTILLO-SYNDROM

Galaktorrhoe und Amenorrhoe ohne Hypophysentumor,

3. das FORBES-ALBRIGHT-SYNDROM

Galaktorrhoe und Amenorrhoe mit Hypophysentumor.

Die Entwicklung von biologischen in vitro Methoden zur Bestimmung von humanem Prolactin (22, 23), der Nachweis der vom Wachstumshormon unabhängigen Existenz des menschlichen Prolactins (24) und schließlich die radioimmunologische Prolactinbestimmung im Serum des Menschen (7, 40, 71) brachten zu Beginn dieses Jahrzehnts den entgültigen Nachweis, daß bei allen drei genannten Syndromen ein erhöhter Prolactingehalt des Blutes das wirksame pathogenetische Prinzip darstellt. Zur Vereinfachung sollte man deshalb die historischen Bezeichnungen fallen lassen und nur noch von einem Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom sprechen (82).

Die Einführung brauchbarer Bestimmungsmethoden für humanes Prolactin warf auch ein anderes Licht auf die Betrachtung des chromophoben Hypophysenadenoms des Mannes. Ein beträchtlicher Prozentsatz der sogenannten hormon-inaktiven Hypophysentumoren des Mannes entpuppten sich als prolactinproduzierende Adenome (82).

1. 1. 2. Prolactin und Kohlenhydratstoffwechsel

Lange Zeit bevor der Beweis erbracht wurde, daß Prolactin beim Menschen ein vom Wachstumshormon unabhängiges, selbständiges Hormon ist, wurde mit den zur Verfügung stehenden tierischen Prolactinpräparationen versucht, die physiologischen Wirkungen diese phylogenetisch

alten Hormons (35) zu entschlüsseln.

Die ersten Hinweise eines möglichen Einflusses von Prolactin auf den Glukosestoffwechsel wurden bereits im Jahre 1938 von HOUSSAY und BIASOTTI veröffentlicht (36). In dieser und in späteren Veröffentlichungen (37, 38) testeten die Autoren die diabetogene Wirkung von Hypophysenhormonen an Hypophysektomierten und teilweise pankreatektomierten Versuchstieren. Als "diabetogenen" Effekt werteten sie einen Anstieg des Blutzuckers und eine vermehrte Ketogenese. Langfristige Prolactinapplikationen hatten einen mäßigen diabetogenen Effekt, vergleichsweise geringer als der des Wachstumshormons, jedoch deutlicher als der von ACTH.

Zahlreiche Tierversuche verschiedener Autoren (4, 50, 53, 66, 67, 72) geben teilweise widersprüchliche Hinweise auf eine Wirkung von kurzzeitigen oder längerfristigen Prolactingaben auf den Glukosestoffwechsel oder die Insulinsekretion.

Über eine diabetogene Wirkung von Prolactin beim Menschen lassen sich in der Literatur einige Hinweise finden. So führte eine Behandlung mit Schafsprolactin beim juvenilen Diabetiker zu einer leichten Erhöhung der basalen Blutzuckerspiegel (4, 50). Eine geringgradige Minderung der Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest wurde bei Patienten mit hypophysärem Zwergwuchs unter Prolactinbehandlung beobachtet (4).

Die meisten Berichte über einen möglichen Einfluß von Prolactin auf den Kohlenhydratstoffwechsel beziehen sich auf exogene Zufuhr von tierischen Prolactinpräparationen. Über die Wirkung von endogenem Prolactin auf den Glukosestoffwechsel des Menschen gibt es nur wenige Hinweise in der Literatur. GILBERT-DREYFUS et al. (26) und UHRY et al. (80) berichteten von Patientinnen, die neben einem

Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom einen Diabetes mellitus aufwiesen.

Die erste Studie über Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit prolactinproduzierenden Tumoren wurde 1974 von TOURNAIRE et al. (78) veröffentlicht. Bei 9 Frauen mit deutlich erhöhten Prolactinspiegeln fanden sie im oralen Glukosetoleranztest mit 50g Glukose eine signifikante Minderung der Glukosetoleranz bei geringer Hyperinsulinämie.

1.2. WACHSTUMSHORMON

1.2.1. Akromegalie

Im Jahre 1886 veröffentlichte PIERRE MARIE eine Arbeit mit dem Titel: "Sur deux cas d'acromégalie..." (55). Er beschrieb dieses Krankheitsbild als nicht kongenitale Hypertrophie der oberen und unteren Extremität und des Schädels. Dieses Krankheitsbild war jedoch schon früher unter diversen Namen wie Makrosomie, allgemeine progressive Hypertrophie oder generalisierte Hyperostosis beschrieben worden (zitiert nach 63). Bereits im Jahre 1839 beschrieb MAGENDIE (52) eine Frau, die eine Vergrößerung von Händen, Füßen, Kopf und Zunge aufwies. Er diagnostizierte diesen Zustand als Hypertrophie möglicherweise neurogenen Ursprungs.

Die Bedeutung der Hypophyse für die Ätiologie dieser Erkrankung war bereits von MARIE erwogen worden. Er glaubte jedoch, daß eine Unterfunktion dieser Drüse für die Akromegalie verantwortlich sei. HUTCHINSON (39) betonte 1898 das Vorhandensein eines Hypophysentumors bei der Akromegalie.

Der amerikanische Chirurg CUSHING (12) erkannte 1912 die Bedeutung eines hypophysären Wachstumshormons. In seinem Buch "The Pituitary Body and its Disorders" machte er eine Überproduktion dieses Hormons

für Akromegalie und Gigantismus verantwortlich. EVANS und LONG (16) gelang es 1921 im Tierversuch durch die Gabe von Hypophysenvorderlappenextrakt einen Gigantismus zu erzeugen. Die Einführung biologischer (28) und schließlich radioimmunologischer Bestimmungsmethoden (81) brachte letztlich den Beweis dafür, daß eine Mehrsekretion des Wachstumshormons für Akromegalie und Gigantismus verantwortlich ist.

1. 2. 2. Wachstumshormon und Kohlenhydratstoffwechsel

Im Jahre 1879 wurde von CUNNINGHAM ein Patient beschrieben, dessen Aussehen dem eines Gorillas geähnelt haben soll und der neben einem Hypophysentumor einen Diabetes mellitus aufwies (zitiert nach 63). In einer 1926 erschienenen Arbeit fand DAVIDOFF (14) bei 25 der 100 untersuchten akromegalen Patienten einen latenten, bei 12 einen manifesten Diabetes mellitus. HOUSSAY (36) konnte bereits 1938 eine diabetogene Wirkung des Wachstumshormons im Tierversuch nachweisen.

Der Effekt von Wachstumshormongaben auf den Stoffwechsel von Glukose und Insulin wurde in zahlreichen Tierversuchen (8, 27, 38, 53) und beim Menschen (13, 47, 48) eingehend untersucht. Alle Autoren bescheinigten dem Wachstumshormon eine anti-insulinäre und damit diabetogene Wirkung.

Besonderes Augenmerk legte man auf die diabetogene Wirkung von Wachstumshormon bei der Akromegalie, bei der erhöhte Spiegel endogenen Wachstumshormons vorliegen. Vor allen Dingen interessierten Untersuchungen über Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Glukose-Belastungstests (2, 9, 47, 54, 75). In diesen Studien zeigte sich, daß bei Patienten mit Akromegalie häufig eine reduzierte Glukosetoleranz bei gleichzeitig erhöhten Insulinspiegeln besteht. So wiesen 67% der von v. WERDER (82) veröffentlichten Patienten eine pathologische Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest auf.

1. 3. ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Absicht dieser Arbeit ist:

1. Mit Hilfe von oralen Glukosetoleranztests bei Patienten mit Hyperprolactinämie

- den Einfluß von Prolactin auf Glukosetoleranz und Insulinsekretion zu untersuchen,
- die ermittelten Blutglukose- und Seruminsulinspiegel mit denen eines Normalkollektivs zu vergleichen und
- einen Einfluß von medikamentöser und operativer Therapie der Hyperprolactinämie auf diese Parameter zu ermitteln.

2. Mit Hilfe von oralen Glukosetoleranztests bei Patienten mit Akromegalie

- den Einfluß von medikamentöser und operativer Therapie der Akromegalie auf Glukose- und Insulinstoffwechsel zu prüfen.

3. Die Wirkungsweise von Prolactin und Wachstumshormon auf diese Parameter zu vergleichen.

4. Den Einsatz eines Pharmakons, das in der Lage ist, Prolactin- und Wachstumshormonspiegel zu senken, zur Therapie von diabetischen Stoffwechsellagen zu diskutieren.

2. M E T H O D E N

2.1. RADIOIMMUNOLOGISCHE HORMONBESTIMMUNGEN

Vor der Einführung radioimmunologischer Methoden wurde die quantitative Hormonbestimmung meist mit Hilfe biologischer Meßmethoden durchgeführt. Dabei machte man sich die physiologische Wirkung dieser Hormone auf bestimmte Organsysteme oder Stoffwechselmetaboliten von Versuchstieren zunutze. Diese sogenannten Bio-Assays sind jedoch relativ unempfindlich und unterliegen einer Reihe von Störfaktoren, sodaß sie in der klinischen Anwendung häufig unbrauchbar sind, da sich die im menschlichen Blut zirkulierenden Hormonmengen im Nano- oder Picogrammbereich bewegen.

1960 beschrieben YALOW und BERSON (85) ein Verfahren zur Insulinbestimmung, bei dem erstmals durch radioaktiv markiertes Hormon das immunologische Verhalten von Insulin gegenüber einem spezifischen Antikörper quantitativ erfaßt werden konnte. Diese Radioimmunoassay genannte Methode, die sich durch hohe Empfindlichkeit und Spezifität auszeichnet, ließ sich im Laufe der Zeit auf eine große Anzahl weiterer Proteohormone und anderer Substanzen ausweiten.

2.1.1. Radioimmunoassay für Insulin

Die Insulinbestimmungen wurden nach der von HALES und RANDLE (29) angegebenen Methode durchgeführt. Die Ausführung erfolgte mit Hilfe des Insulin Immunoassay Kits der Firma Amersham Buchler GmbH Braunschweig.

Als Standard wurde die gefriergetrocknete Humaninsulin-Standardpräparation des Immunoassay Kits verwendet. Die Standardkurve umfaßte sechs Werte zwischen 0 und 200 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Bei dem " Insulin Bin-

ding Reagent " des Kits handelte es sich um Meerschweinchenantiserum gegen humanes Insulin, das mit Serum eines gegen Meerschweinchenglobulin immunisierten Kaninchens präzipitiert war. Die Serumverdünnung der Antikörperpräparation lag bei 1 : 16 000. Bei der Tracerpräparation handelte es sich um gereinigtes kristallines Rinderinsulin, das mit J^{125} markiert und anschließend durch Gelfiltration von ungebundenem Jodid befreit wurde. Inkubiert wurde bei Kühlschranktemperatur. Die Antikörperinkubation dauerte sechs Stunden, die Tracerinkubation benötigte 18 Stunden.

Die Trennung des Antigen-Antikörper-Komplexes von ungebundenem Tracer erfolgte mittels einer halb mechanisierten Mikrofiltrationsmethode über Zelluloseacetatfilter (6). Die Filterplättchen wurden im Gamma Guard, einem Gammazähler der Firma Tracer Lab Köln je eine Minute gezählt. Die Zählraten wurden auf Lochstreifen ausgedruckt und somit der elektronischen Datenverarbeitung zugänglich gemacht. Die Berechnung der Insulinkonzentrationen erfolgte nach MARSCHNER et al. (56) mit Hilfe der Spline-Approximation durch einen Siemens Computer. Anschließend wurden die Mittelwerte aus den Dreifachbestimmungen berechnet.

2.1.1.1. Kreuzimmunität des Insulinassays mit humanem Prolactin

Zahlreiche Insulinbestimmungen wurden bei Patienten mit exzessiv hohen Prolactinspiegeln durchgeführt. Deshalb war es nötig, eine gekreuzte Immunoreaktivität zwischen humanem Prolactin (hPRL) und dem Insulinantikörper auszuschließen. Zu diesem Zwecke wurden je eine Insulinstandardkurve in Pufferlösung und in gepooltem, fast insulinfreiem Nüchternserum von Normalpersonen mit den Verdünnungsreihen aus zwei Patientenseren mit Prolactinspiegeln von 5 000 und 80 000 μ U/ml verglichen. Die prolactinhaltigen Seren wurden mit demselben Poolserum verdünnt, in dem auch die Standardkurve angesetzt

war. Anschließend wurde der Radioimmunoassay durchgeführt, in dem Standardverdünnungen und Prolactinverdünnungsreihen in gleicher Weise behandelt wurden. Wie in Abbildung 1 dargestellt, zeigt hPRL keinerlei Kreuzimmunität mit dem Insulinantikörper.

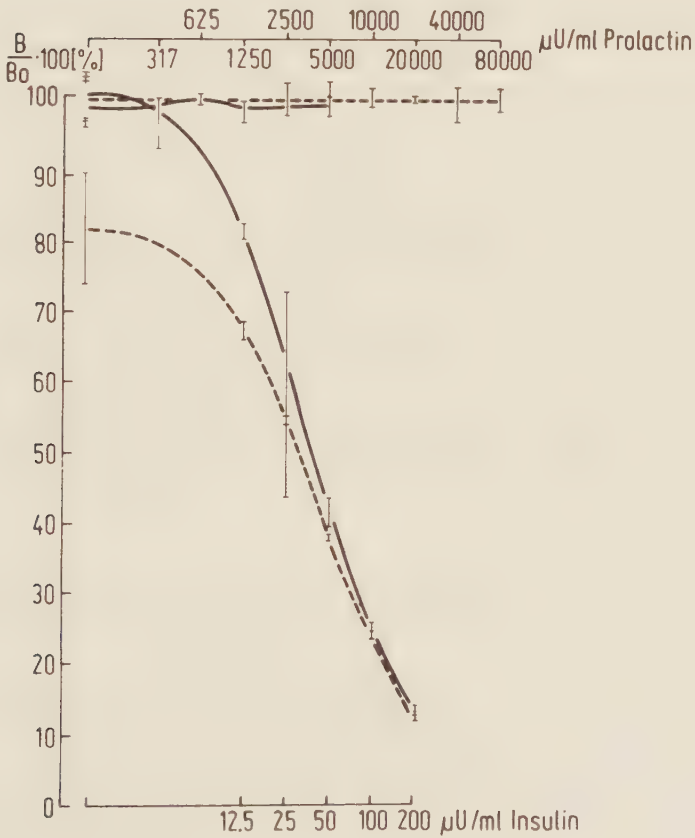


Abbildung 1 : Kreuzreaktion zwischen hPRL und dem Insulin RIA

2.1.2. Radioimmunoassay für humanes Prolactin (hPRL)

Humanes Prolactin wurde mit einer von SINHA et al. (71) beschriebenen und von v. WERDER (82) modifizierten Doppelantikörpermethode radioimmunologisch bestimmt. Als Standard wurde eine hochgereinigte Präparation aus Humanhypophysen von LEWIS (45) und der internationale Standard A 71/222 (MRC, Division of Biological Standards, Holy Hill, London) verwandt. Bei dem hPRL-spezifischen Antiserum handelte es sich um ein Anti-hPRL-Serum vom Kaninchen, das in lyophilisierter Form von der National Pituitary Agency geliefert wurde und in der Verdünnung 1 : 40 000 zur Anwendung kam. Als Tracer diente J^{125} -hPRL, das durch Markierung des LEWIS-hPRL durch eine modifizierte Chloramin-T-Methode gewonnen wurde (82). Als zweiter Antikörper fungierte Anti-Kaninchengammaglobulin vom Esel (Wellcome Res. Lab., Beckenham, England). Der Inkubationsansatz, bestehend aus Inkubation mit dem ersten Antikörper, Tracerinkubation und Inkubation mit dem zweiten Antikörper, dauerte sechs Tage. Die Bound-Free-Trennung erfolgte durch Zentrifugieren der Proben und Absaugen des Überstands. Das Präzipitat wurde im Gamma Guard gezählt und die Ergebnisse durch elektronische Datenverarbeitung ermittelt (56).

2.1.3. Radioimmunoassay für humanes Wachstumshormon (hGH)

Der Radioimmunoassay für humanes Wachstumshormon, erstmals von UTIGER et al. (81) beschrieben, wurde in der von v. WERDER (82) angegebenen Modifikation durchgeführt. Es handelte sich ebenfalls um eine klassische Doppelantikörpermethode. Verschiedene Standard-hGH-Präparationen kamen zur Anwendung, so z. B. hGH ROOS (CRESC-HORMON^R, Deutsche Kabi, München). Als erster Antikörper diente entweder das durch Immunisierung von Kaninchen gewonnene Antiserum K₃ oder der Ziegen-hGH-Antikörper der Firma Mann Re-

search Comp. New York. Als zweiter Antikörper diente Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Esel (Wellcome Res. Lab. Beckenham, England) oder Anti-Ziegen-Gammaglobulin vom Kaninchen. J^{125} -hGH wurde durch Chloramin-T-Markierung gewonnen. Die Bound-Free-Trennung erfolgte durch halb mechanisierte Mikrofiltration über Zelluloseacetatfilter (6). Die Filter wurden im Gamma Guard gezählt, die Ergebnisse wurden mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung ermittelt (56).

2.1.4. Radioimmunoassay für humanes Luteinisierungshormon (LH)

Die Bestimmung des Luteinisierungshormons erfolgte mit einer Doppelantikörpermethode nach SOUVATZOGLOU (76). Die Auswertung erfolgte ebenfalls mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung.

2.1.5. Radioimmunoassay für humanes Thyreotropin (TSH)

Thyreotropin wurde mittels einer von ERHARD et al. (15) optimierten Doppelantikörpermethode radioimmunologisch bestimmt. Auch die TSH-Ergebnisse wurden durch elektronische Datenverarbeitung ermittelt.

2.2. WEITERE LABORMETHODEN

2.2.1. Cortisol-Bestimmung

Die Serum-Corticosteroide wurden mit einer modifizierten fluorimetrischen Methode (41) als 11-Hydroxycorticosteroide (11-OHCS) bestimmt.

2.2.2. Glukose-Bestimmung

Blutglukosewerte wurden mit der Hexokinasemethode (69) enzymatisch bestimmt.

2.3. ORALER GLUKOSETOLERANZTEST (OGTT)

Der orale Glukosetoleranztest wird bereits seit 50 Jahren klinisch angewandt (30). Die Beratung der Deutschen Diabetesgesellschaft über Erkennung frühdiabetischer Zustände (Bad Nauheim 1972) betrachtete den oralen Glukosetoleranztest als den wichtigsten Provokationstest zur Diagnostik einer Glukosetoleranzstörung (57). Aber auch zur Beurteilung der Insulinsekretion ist der OGTT anderen Funktionstests, z. B. dem intravenösen Glukosetoleranztest überlegen, da er die physiologische Nahrungsaufnahme "imitiert" und auch die Funktion so wichtiger Systeme wie Leber, Verdauungstrakt mit dessen Entero hormonen nicht ausklammert (19).

Die Glukosebelastung wurde mit 400 ml eines standardisierten Oligosacharidgemisches mit Geschmackskorrigentien (Dextro OGT^R), das in der Anzahl der Moleküle genau 100 g Glukose entspricht, durchgeführt. Dieser Testtrunk wird auf Grund seiner geringeren Süße und geringeren Osmolarität von den Patienten besser vertragen als eine reine Glukoselösung (19) und führt zu weitgehend denselben Ergebnissen (20). Die Dextro OGT^R-Lösung soll vom Patienten innerhalb von drei Minuten vollständig getrunken werden.

Unmittelbar vor, sowie 30, 60, 120 und 180 Minuten nach dem Glukosetrunk erfolgten die Blutabnahmen. Alle Tests wurden morgens zwischen 8 und 9 Uhr am nüchternen Patienten vorgenommen. Drei Tage vor dem Test wurden die Patienten mit mindestens 200 g Kohlenhydraten täglich ernährt. Die Blutproben wurden durch Punktion einer anteku-

bitalen Vene mittels einer Kunststoffkanüle (Argyle Medicut^R) gewonnen. Um die Blutabnahmen zu den vorgegebenen Zeiten zu garantieren und um die Patienten nicht durch mehrfache Venenpunktion zu belasten, wurde die Kanüle mit Hilfe einer langsam tropfenden isotonen NaCl-Infusion durchgängig gehalten. Zu jeder Abnahmezeit wurden ca 10 ml Blut durch freies Abtropfen aus der Kanüle gewonnen. Davon wurden sogleich 50 µl mit Hilfe einer Mikropipette entnommen und für die Glukosebestimmung in 0,5 ml Perchlorat gelöst. Am Ende des Tests wurden die Blutproben zentrifugiert, das Serum dekantiert und bis zur Insulinbestimmung tiefgekühlt (-20°C) aufbewahrt.

2.4. 2-BROMO-ALPHA-ERGOCRYPTIN (CB 154)

Seit Jahren ist die Hemmung der Prolactinsekretion durch Ergotalkaloide bekannt (58). Das wohl effektivste prolactinhemmende Pharmakon ist 2-Br-Alpha-Ergocryptin (Bromocryptin, CB 154), das von der Firma Sandoz AG, Basel entwickelt wurde.

CB 154 führt sowohl beim gesunden Menschen als auch beim Patienten mit Hyperprolactinämie zur Suppression der Prolactinsekretion (11, 60-62) und wird therapeutisch bei Hyperprolactinämien eingesetzt (49, 82).

Während Bromocryptin beim gesunden Menschen nicht zu einer Suppression der Wachstumshormonspiegel führt (62), bewirkt es beim Akromegalen eine signifikante Hemmung der Wachstumshormonsekretion, was therapeutisch verwertbar ist (42, 46, 77).

Das Präparat CB 154 wurde uns freundlicherweise von der Firma Sandoz AG Basel zur Verfügung gestellt und lag in gallenischen Zubereitungen von 1mg, 2, 5mg und 10mg vor.

2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle Mittelwerte wurden als arithmetisches Mittel $\pm$ SEM berechnet.

Als Signifikanztest für den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Kollektive wurde der WILCOXON Rangtest verwendet. Wurden die Ergebnisse ein und desselben Kollektivs vor und nach einer Therapie auf einen signifikanten Unterschied hin geprüft, so kam der WILCOXON Test für Paardifferenzen zur Anwendung.

Zur Bestimmung einer Korrelation zwischen zwei Parametern wurde die Methode der linearen Regression angewandt (68).

Die Berechnungen erfolgten mit einem Tischrechner des Typs DIEHL Alphanon und teilweise mit Hilfe eines SIEMENS Computers.

3. ERGEBNISSE

3.1. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI HYPERPROLACTINÄMIE

3.1.1. Patienten

3.1.1.1. Vergleichskollektiv

Bei zehn Männern und sechs Frauen, die keinerlei endokrine Störungen aufwiesen, nicht übergewichtig waren und nicht durch Fieber, Operation, Diät oder sonstige Stressfaktoren beeinträchtigt waren, wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt.

Das Durchschnittsalter dieser Probanden war 36 ± 3 Jahre ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Das Durchschnittsgewicht lag bei 99 ± 2 % des Idealgewichts, das mit Hilfe des De Broca Index ermittelt wurde.

3.1.1.2. Patienten mit Hyperprolactinämie

37 Patienten mit hohen Prolactinspiegeln, 18 Männer und 19 Frauen, wurden untersucht. (Klinische Daten siehe Tabelle 1).

33 Patienten hatten einen röntgenologisch nachweisbaren Hypophysentumor, eine Patientin hatte ein Kraniopharyngeom, eine ein suprasellär wachsendes Chordom. Zwei Patienten hatten eine radiologisch unauffällige Sella turcica. Ein Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom (G.A.S.) bestand bei 11 Frauen.

Das Durchschnittsalter ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) lag bei 36 ± 2 Jahren (Männer : 42 ± 3 ; Frauen : 31 ± 2), das durchschnittliche Gewicht lag bei 16 ± 3 % (Männer : 21 ± 3 ; Frauen 11 ± 5) über dem Idealgewicht.

PATIENT	ALTER	ABWEICHUNG v. IDEAL-GEW. in %	DIAGNOSE	CORT	LH	hGH	TSH	DIAB- INSIP.	SUBSTITUTION	BASALES hPRL μ U/ml $\bar{X} \pm \text{SEM}$	(n)
W.A.m.	32	+47	H.A.	+	-	-	+	-	-	12760 $\pm$ 440	(8)
H.Q.m.	34	+13	H.A.	-	-	-	-	+	Cort. Test. T ₄ ADH	377200 $\pm$ 17340	(8)
A.S.m.	29	+17	H.A.	-	-	-	-	-	Cort. Test. T ₄	109160 $\pm$ 10640	(10)
H.G.m.	30	+10	H.A.	-	-	-	-	+	Cort. Test. T ₄ Tegretal ^R	204360 $\pm$ 3860	(2)
R.A.m.	52	+6	H.A.	+	+	(+)	-	-	T ₄	25980 $\pm$ 2720	(5)
K.L.m.	56	+21	H.A.	-	-	-	-	-	Cort. Test. T ₄	4880 $\pm$ 140	(2)
R.P.m.	43	+25	H.A.	+	-	+	-	-	Test. T ₄	5620 $\pm$ 500	(2)
N.S.m.	52	+27	H.A.	+	-	+	+	-	Test.	28220 $\pm$ 2980	(3)
M.S.m.	41	+11	H.A.	-	-	-	-	-	Cort. Test. T ₄	24240 $\pm$ 2400	(3)
M.O.w.	38	+19	H.A.	+	-	-	(+)	-	Östr. T ₄	1980	(1)
S.L.w.	24	+10	H.A. + G.A.S.	+	+	+	+	-	-	18340 $\pm$ 780	(8)
J.H.w.	26	-5	H.A.	+	+	+	+	-	-	40740 $\pm$ 499	(4)
B.P.w.	24	-2	H.A. + G.A.S.	+	+	+	+	-	-	2800 $\pm$ 80	(8)
C.H.w.	28	-16	H.A. + G.A.S.	-	-	-	(+)	-	-	54340 $\pm$ 1180	(6)
E.F.w.	35	+11	H.A. + G.A.S.	+	(+)	+	+	-	-	2380 $\pm$ 160	(6)
E.M.w.	25	+7	H.A. + G.A.S.	+	+	+	+	-	-	2500 $\pm$ 180	(4)
C.W.w.	19	-3	H.A. + G.A.S.	+	+	-	(+)	-	-	7280 $\pm$ 380	(3)
R.M.w.	40	+21	H.A. + prim. HT	-	-	-	+	+	Cort. T ₄ Tegretal ^R	52940	(1)

Tabelle 1 a : Klinische Daten von Patienten mit Hyperprolactinämie

Erläuterung:	m. :	männlich
	w. :	weiblich
	H.A. :	Hypophysenadenom
	G.A.S. :	Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom
	prim. HT. :	primäre Hypothyreose
	CORT:	Cortisolanstieg im Insulinhypoglykämietest
	LH:	LH-Anstieg im LH-RF-Test
	hGH:	basale hGH-Spiegel
	TSH:	TSH-Anstieg im TRH-Test
	basales hPRL:	Mittelwert aus mehreren Einzelbestimmungen des Nüchtern-hPRL an verschiedenen Tagen (n = Anzahl der Einzelbestimmungen)

PATIENT	ALTER	ABWEICHUNG v. IDEAL-GEW. in %	DIAGNOSE	CORT	LH	hGH	TSH	DIAB-	SUBSTITUTION INSIP.	BASALES hPRL μ U/ml $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (n)
M.H.m.	33	+11	H.A.	(+)	-	-	-	-	Cort, Test, T ₄	9040 $\pm$ 880 (8)
A.H.m.	50	+51	H.A.	+	+	-	+	-	T ₄	84420 $\pm$ 3220 (9)
K.W.m.	50	+30	H.A. + prim. HT	-	-	-	-	-	Cort, Test, T ₄	940 $\pm$ 60 (3)
B.P.m.	22	+4	H.A.	-	+	-	+	-	Cort.	50480 $\pm$ 18940 (4)
J.R.m.	51	+32	H.A.	-	-	-	-	-	Cort, Test, T ₄	28240 $\pm$ 360 (3)
A.B.m.	44	+5	Gynäkormastie	+	+	+	+	-	-	1360 $\pm$ 120 (3)
M.W.w.	63	+21	H.A.	+	-	+	+	-	-	35600 (1)
R.L.m.	27	+22	H.A.	+	(+)	-	+	-	-	37800 (1)
F.S.m.	48	+24	H.A.	-	-	-	-	-	Cort, Test, T ₄	7360 $\pm$ 520 (4)
I.S.w.	21	-14	H.A. + G.A.S.	+	+	+	(+)	-	-	7680 (1)
R.W.w.	44	-4	Ammenorrhoe	+	-	-	+	-	-	2800 (1)
A.S.w.	26	-20	H.A. + G.A.S.	(+)	+	-	+	-	Cort.	2260 $\pm$ 200 (6)
C.K.w.	29	+32	Kraniopharyng.	(+)	+	-	(+)	-	Cort, T ₄	1260 (1)
B.T.w.	32	+0	H.A.	-	+	+	+	-	Cort.	5960 $\pm$ 1480 (2)
R.W.w.	38	+61	H.A. + G.A.S.	+	(+)	+	-	-	T ₄	64580 $\pm$ 1560 (7)
A.H.w.	37	+44	H.A. + G.A.S.	-	-	-	-	-	Cort, T ₄	740 $\pm$ 32 (3)
R.G.w.	35	+8	H.A.	+	+	(+)	+	-	-	16400 $\pm$ 420 (3)
B.W.w.	33	+20	H.A. + G.A.S.	+	(+)	+	-	-	-	1000 $\pm$ 110 (3)
M.M.w.	33	+45	Chordom	(+)	+	(+)	(+)	+	Cort, Tegratal ^R	1010 (1)

Tabelle 1 b : Klinische Daten von Patienten mit Hyperprolactinämie
Erläuterung siehe Tabelle 1 a, Seite 16

Keiner der Patienten hatte erhöhte Wachstumshormonspiegel, jedoch kam es bei 24 Personen zu keinem oder nur zu einem unzureichenden hGH-Anstieg im Insulinhypoglykämietest. Bei der Testung der Hypophysen-Schilddrüsen-Achse durch Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) zeigten 13 Patienten keinen und sechs einen nur unzureichenden Anstieg des TSH-Spiegels. Ein Mann und eine Frau litten unter primärer Hypothyreose. Ein sekundärer Hypogonadismus (kein ausreichender LH-Anstieg im LH-RF-Test) lag bei 21 Patienten vor, eine latente oder manifeste sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz war bei 17 der untersuchten Patienten feststellbar. Vier Patienten mußten wegen eines Diabetes insipidus behandelt werden.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung standen 22 Patienten unter hormonaler Substitutionstherapie, wobei die primäre und sekundäre Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonpräparaten (Novothyral^R, Thybon^R, Euthyrox^R), die sekundäre NNR-Insuffizienz mit Cortisol (Hydrocortison^R) und die sekundäre Gonadeninsuffizienz bei Männern mit Testosteron (Testoviron^R) behandelt wurde. Die Patienten, die an einem Diabetes insipidus litten, wurden mit Carbamacepin (Tegretal^R) oder mit Antidiuretischem Hormon (Minirin^R, Vasopressin^R) therapiert.

Die basalen Prolactinspiegel wurden, soweit dies möglich war, als Mittelwert mehrerer Einzelbestimmungen berechnet (Tabelle 1). Bei unseren Patienten war der durchschnittliche Prolactinspiegel $36\,080 \pm 11\,480 \mu\text{U/ml}$ (Bereich: 740 - 377 200 $\mu\text{U/ml}$) wobei die hPRL-Werte bei Männern mit $58\,200 \pm 22\,180 \mu\text{U/ml}$ (Bereich: 940 - 377 200 $\mu\text{U/ml}$) deutlich höher lagen als bei den Frauen, für die $14\,060 \pm 4\,500 \mu\text{U/ml}$ (Bereich : 740 - 64 580 $\mu\text{U/ml}$) ermittelt wurden. Verglichen mit unserem Normalbereich für Serumprolactin, der bei Männern von 170 - 500 $\mu\text{U/ml}$ und bei Frauen bis 650 $\mu\text{U/ml}$ reicht, handelte es sich hier also um zum großen Teil exzessiv hohe Prolactinspiegel.

3.1.2. OGGT

3.1.2.1. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel

Zwischen den basalen Blutglukose- und Seruminsulinwerten der Normalpersonen (Blutglukose : $90 \pm 2 \text{ mg/100 ml}$, Seruminsulin : $9 \pm 0,5 \mu\text{U/ml}$) und der 37 Patienten mit Hyperprolactinämie (Blutglukose : $94 \pm 2 \text{ mg/100 ml}$, Seruminsulin : $12 \pm 1 \mu\text{U/ml}$) bestand kein signifikanter Unterschied.

3.1.2.2. Glukosetoleranz

Bei einer oralen Glukosebelastung (Abbildung 2) zeigten 26 Patienten eine eindeutig pathologische und zwei Patienten eine grenzwertige Glukosetoleranz (57). Bei neun Patienten war die Glukosetoleranz normal. Der höchste Glukosespiegel wurde mit 272 mg/100 ml ermittelt.

OGTT

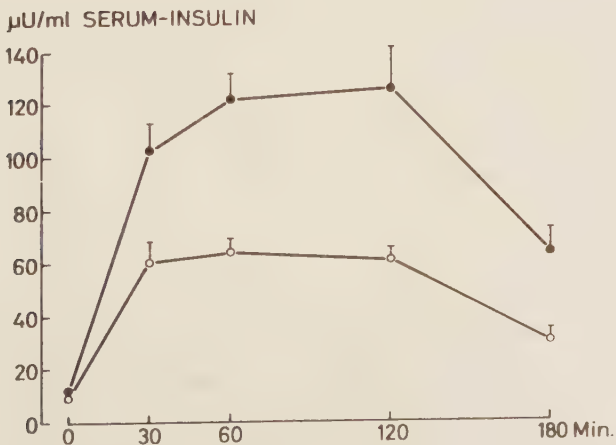
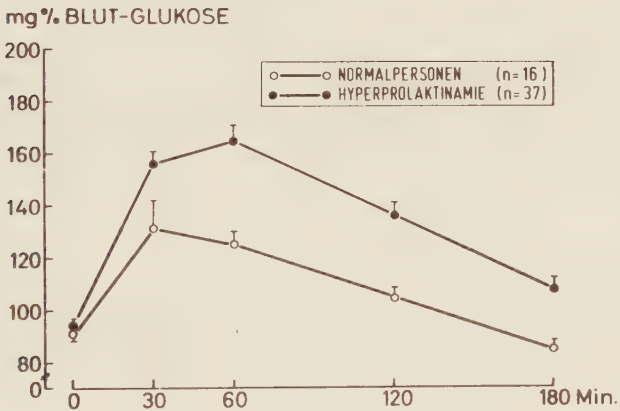


Abbildung 2 : OGTT bei 37 Patienten mit Hyperprolaktinämie

3.1.2.3. Insulinsekretion

Bei 27 Probanden ergab sich eine deutlich verzögerte, inadäquat hohe, zum Teil exzessiv vermehrte Insulinsekretion (Abbildung 2). Dabei konnten bei zehn Patienten Seruminsulinspiegel von mehr als $200 \mu\text{U/ml}$ nachgewiesen werden. Der höchste Wert, der ermittelt wurde, lag bei $470 \mu\text{U/ml}$.

3.1.2.4. Körpergewicht und Insulinsekretion

Die prozentuale Abweichung von dem nach De Broca errechneten Idealgewicht der Patienten mit Hyperprolactinämie wurde mit der Fläche unter der jeweiligen Insulinkurve in Beziehung gesetzt. (Abbildung 3)

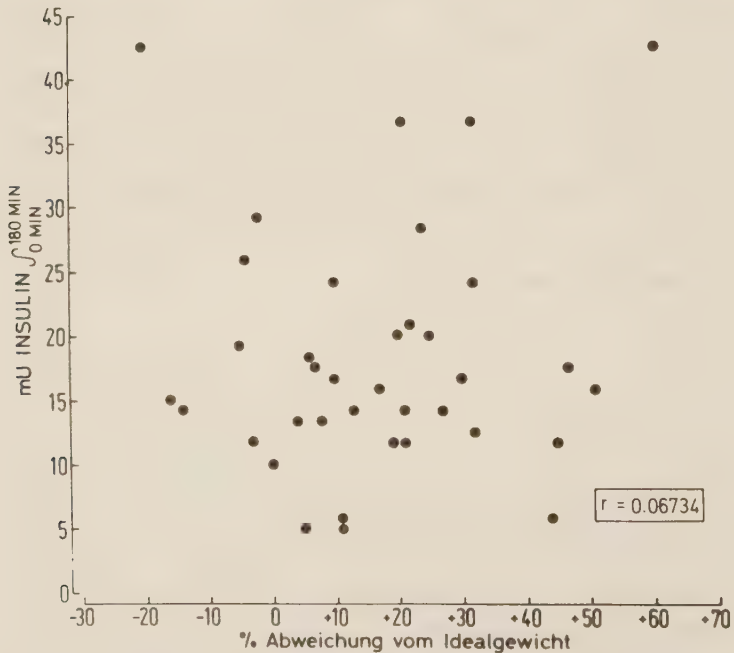


Abbildung 3 : Korrelation von Insulinsekretion und Körpergewicht

Bei der linearen Regression mit diesen Wertepaaren errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,06743$. Die Höhe der glukose-induzierten Insulinsekretion zeigte damit keinerlei Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten.

3.1.3. OGTT bei CB 154 Therapie

3.1.3.1. CB 154 Therapie

Neun Männer und neun Frauen aus dem Kollektiv der Hyperprolactinämiepatienten (Tabelle 1 a, Seite 16) wurden oral mit dem prolactin-hemmenden Pharmakon CB 154 (2-Bromo-alpha-Ergocryptin) behandelt (49, 82).

Die Dauer der Medikation bis zur Durchführung eines erneuten oralen Glukosetoleranztests variierte von 24 Stunden (OGTT nach einem CB 154 - Belastungstest mit 5 mg) bis ca. vier Wochen (2 x 0,5 mg bis 4 x 2,5 mg pro Tag, bei einer Standarddosis von 3 x 2,5 mg täglich).

Durch CB 154 gelang es bei allen Patienten, den Prolactinspiegel erheblich zu senken (Tabelle 2). In sieben Fällen war es möglich, die hPRL-Spiegel völlig zu normalisieren. Die mittleren hPRL-Werte lagen vor CB 154 bei $54\,240 \pm 22\,380 \mu\text{U/ml}$ und unter CB 154-Behandlung bei $3320 \pm 1040 \mu\text{U/ml}$. Die mittlere Suppression betrug $89 \pm 3 \%$.

3.1.3.2. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel unter CB 154

Die basalen Blutglukose- und Seruminsulinwerte der Patienten vor CB 154 (Blutglukose : $92 \pm 2 \text{ mg/100 ml}$, Insulin : $13 \pm 1 \mu\text{U/ml}$) und während CB 154-Behandlung (Blutglukose : $98 \pm 4 \text{ mg/100 ml}$,

Insulin : $10 \pm 1 \mu\text{U/ml}$ zeigten keine signifikante Änderung.

Patient	hPRL vor CB 154 Behandlung $\mu\text{U/ml}$	hPRL unter CB 154 Behandlung $\mu\text{U/ml}$	% Suppression von hPRL durch CB 154 Behandlung
W.A.m.	12760 $\pm$ 440 (8)	260 $\pm$ 40 (8)	98
H.Q.m.	377200 $\pm$ 17340 (8)	4660 $\pm$ 580 (9)	99
A.S.m.	109160 $\pm$ 10640 (10)	4720 (1)	96
H.G.m.	204360 $\pm$ 3860 (2)	6500 $\pm$ 540 (5)	97
R.A.m.	25980 $\pm$ 2720 (5)	1760 (1)	93
K.L.m.	4880 $\pm$ 140 (2)	220 $\pm$ 8 (2)	95
R.P.m.	5620 $\pm$ 500 (2)	320 $\pm$ 40 (3)	94
N.S.m.	28220 $\pm$ 2980 (3)	3300 (1)	88
M.S.m.	24240 $\pm$ 2400 (3)	900 (1)	96
M.O.w.	1980 (1)	76 (1)	96
S.L.w.	18340 $\pm$ 780 (8)	3320 $\pm$ 140 (4)	82
J.H.w.	40740 $\pm$ 500 (4)	3520 $\pm$ 480 (5)	91
B.P.w.	2800 $\pm$ 80 (8)	234 $\pm$ 40 (5)	92
C.H.w.	54340 $\pm$ 1180 (6)	11610 (1)	79
E.F.w.	2380 $\pm$ 160 (6)	480 (1)	80
E.M.w.	2500 $\pm$ 180 (4)	1160 $\pm$ 120 (6)	54
C.W.w.	7280 $\pm$ 380 (3)	430 $\pm$ 110 (3)	94
R.M.w.	52940 (1)	16300 (1)	70

Tabelle 2 : Suppression der basalen hPRL-Spiegel durch CB 154

Die Prolactinspiegel wurden als Mittelwert mehrerer Einzelbestimmungen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) angegeben
(n) = Anzahl der Einzelbestimmungen

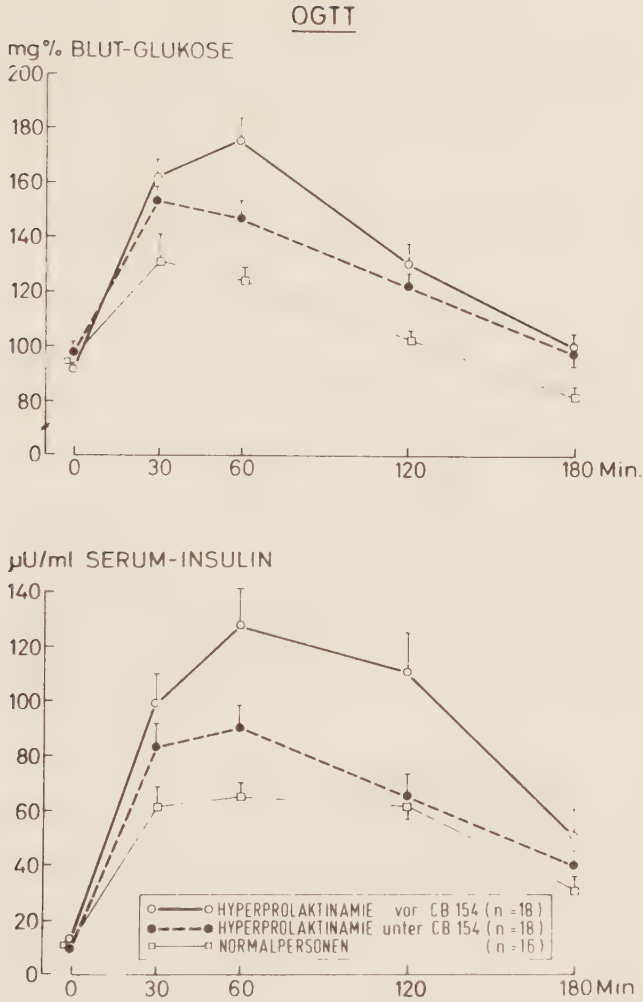


Abbildung 4 : OGTT bei 18 Patienten mit Hyperprolactinämie vor und während CB 154-Therapie

3.1.3.3. Glukosetoleranz unter CB 154

Wie aus Abbildung 4 ersichtlich ist, besserte sich die Glukosetoleranz unter der Behandlung mit Bromocryptin erheblich.

Für jeden OGTT wurde die Fläche unter der Glukosekurve berechnet. Bei 13 der 18 Patienten verringerte sich dieses Integral.

3.1.3.4. Insulinsekretion unter CB 154

Die Insulinsekretion der mit CB 154 behandelten Patienten verminderte sich beträchtlich (Abbildung 4).

Die Integrale der einzelnen Seruminsulinkurven verringerten sich in 16 von 18 Fällen. Während vor der Therapie vier Patienten Insulinwerte von über $200 \mu\text{U/ml}$ aufwiesen, wurde der höchste glukoseinduzierte Seruminsulinspiegel unter CB 154-Medikation mit $181 \mu\text{U/ml}$ ermittelt. Die Seruminsulin-Mittelwertskurve erreichte annähernd normale Werte.

3.1.3.5. Insulinogener Index

Der insulinogene Index (Fläche unter der Insulinkurve dividiert durch Fläche unter der Glukosekurve) wurde für alle Glukosebelastungen ermittelt (70).

Im Vergleich zum Kontrollkollektiv ergab sich ein im WILCOXON Rangtest signifikant höherer Mittelwert ($p < 0,005$) der insulinogenen Indices des hyperprolactinämischen Patientenkollektivs (Abbildung 5).

Bei den mit Bromocryptin behandelten Patienten zeigte sich im gepaarten WILCOXON Test ein höchst signifikanter Abfall der Indices

($p < 0,005$), während bei einer mit CB 154 behandelten Gruppe von drei Normalpersonen keine signifikante Änderung zu verzeichnen war. Die Werte, die für die mit Bromocriptin behandelten Patienten errechnet wurden, waren von denen des Normalkollektivs nicht mehr signifikant verschieden.

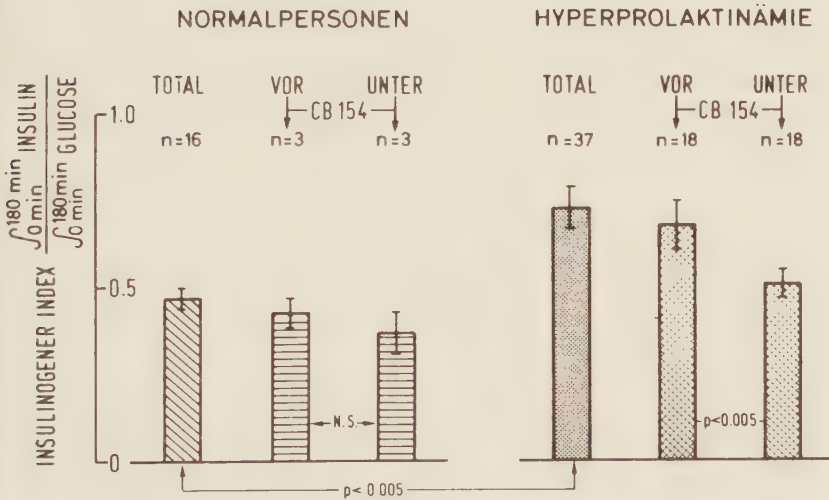


Abbildung 5 : Insulinogener Index unter CB 154 Therapie

3. 1. 3. 6. Beta-Zell-Funktion

1976 veröffentlichten SLUITER et al. (73) eine Arbeit über die rechnerische Auswertung oraler Glukosetoleranztests. Aus der Dosis-Wirkungs-Relation zwischen Glukose und Insulin nach oraler Glukosebelastung konnten sie einen reproduzierbaren Parameter der Beta-zellansprechbarkeit ableiten. Dieser "corrected insulin release" (CIR) benannte Parameter zeichnet sich dadurch aus, daß er im Ge-

gensatz zu anderen Berechnungsmethoden wie zum Beispiel dem insulinogenen Index, von den basalen und maximalen Glukosespiegeln des jeweiligen Toleranztests unabhängig ist. Ein weitere Vorteil dieser Berechnungsart liegt darin, das CIR ein reproduzierbarer Parameter ist, der von den bekannten täglichen Schwankungen des OGTT relativ unabhängig ist.

Die corrected insulin release wurde mit Hilfe der von SLUITER angegebenen Formel
$$CIR = \frac{I \times 100}{G (G - 70)}$$
 errechnet, wobei für I und G die 30 Minuten nach Glukosebelastung erreichten Insulin- und Glukosewerte eingesetzt wurden.

Für die 37 Patienten mit Hyperprolactinämie errechnete sich ein mit $0,87 \pm 0,14$ höherer Mittelwert der CIR-Werte als für das Normalkollektiv ($0,62 \pm 0,10$). Dieser Unterschied war mit $p < 0,1$ nicht signifikant (Abbildung 6).

Zwischen der mittleren CIR der 18 mit CB 154 behandelten Patienten vor und während der Behandlung (CIR vor Therapie : $0,70 \pm 0,10$; CIR unter Therapie : $0,72 \pm 0,09$) bestand kein rechnerisch signifikanter Unterschied. Diese Werte waren auch von denen des Normalkollektivs nicht signifikant verschieden.

3.1.3.7. Periphere Insulinaktivität

Als Parameter der peripheren Insulinwirksamkeit wurde der ebenfalls von SLUITER et al. (74) angegebene Faktor $A = \frac{10\,000}{Ip \cdot Gp}$ errechnet. In dieser Formel bedeutet Gp den maximalen Glukosespiegel (peak), der während eines OGTT erreicht wird, während mit Ip der Insulinspiegel zum Zeitpunkt des höchste Blutglukosewertes gemeint ist.

Die periphere Insulinaktivität A der Patienten mit prolactinproduzierenden Tumoren war mit $0,62 \pm 0,08$ (alle 37 Patienten mit Hyperprolactinämie) bzw. $0,63 \pm 0,12$ (die 18 Patienten vor CB 154-Behandlung) nur etwa halb so hoch wie die periphere Insulinaktivität der 16 Normalpersonen, die mit $A = 1,24 \pm 0,14$ errechnet wurde ($p < 0,0005$).

Durch die Therapie mit Bromocryptin konnte die mittlere periphere Insulinaktivität von $A = 0,63 \pm 0,12$ vor der Therapie auf $A = 0,94 \pm 0,16$ während der Therapie erhöht werden. Diese Differenz war mit $p < 0,005$ hoch signifikant (Abbildung 6). Zwischen den Werten der Patienten unter Therapie und denen des Normalkollektivs war kein statistisch signifikanter Unterschied zu errechnen.

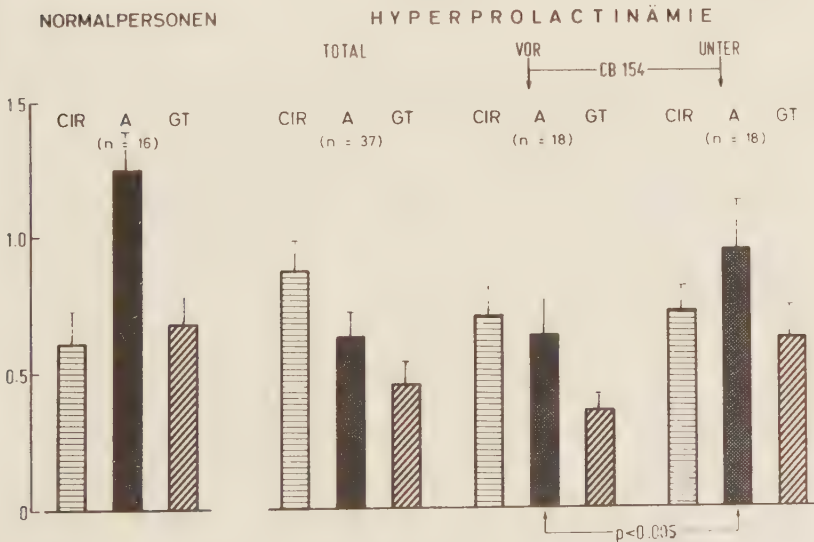


Abbildung 6 : Betazellfunktion (CIR), periphere Insulinaktivität (A) und Glukosetoleranz-Index (GT) bei CB 154-Therapie der Hyperprolactinämie

3.1.3.8. Glukosetoleranz-Index

Der Index der Glukosetoleranz wurde als Produkt von corrected insulin release (CIR) und peripherer Insulinaktivität (A) errechnet (74). Der mittlere Glukosetoleranzindex der Patienten mit Hyperprolactinämie war mit $0,45 \pm 0,07$ (alle 37 Patienten mit Hyperprolactinämie) bzw. $0,35 \pm 0,04$ (die 18 Patienten vor CB 154-Behandlung) deutlich niedriger als der für das Vergleichskollektiv ermittelte Wert ($GT = 0,68 \pm 0,10$). Dieses Ergebnis war mit $p < 0,0005$ höchst signifikant.

Unter der Therapie mit CB 154 verbesserte sich die auf diese Weise berechnete Glukosetoleranz auf einen Wert von $GT = 0,63 \pm 0,11$ ($p < 0,01$). Dieser Wert war von dem des Vergleichskollektivs nicht mehr signifikant verschieden (Abbildung 6).

3.1.3.9. Suppression der hPRL-Spiegel durch CB 154 in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion

Die prozentuale Suppression der Prolactinspiegel durch die Therapie mit Bromocryptin (Tabelle 2, Seite 22) wurde mit der prozentualen Änderung der unter 3.1.3.3. bis 3.1.3.8. aufgeführten Parameter in Beziehung gesetzt.

Es fand sich eine statistisch signifikante lineare Abhängigkeit zwischen der Verminderung der Prolactinsekretion und der Verringerung der Flächen unter den Glukosekurven ($r = 0,6358; p < 0,01$).

Außerdem fand sich eine positive lineare Korrelation zwischen Suppression der Prolactinspiegel und prozentualer Verbesserung der peripheren Insulinaktivität (A). Der Korrelationskoeffizient errechnete sich mit $r = 0,4253$, was bei 18 Wertepaaren einer

Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ entspricht.

Ebenfalls signifikant war die Korrelation zwischen der Minderung der hPRL-Spiegel durch Bromocryptintherapie und der Besserung der Glukosetoleranz, ausgedrückt durch den Glukosetoleranz-Index ($r = 0,5206; p < 0,05$).

Es fand sich dagegen kein linearer Zusammenhang zwischen der prozentualen Suppression der hPRL-Spiegel und der Veränderung der Flächen unter den Insulinkurven, der insulinogenen Indices sowie der corrected insulin release, die ja unter der Therapie mit CB 154 annähernd konstant blieb.

3.1.4. OGTT bei operativer Therapie

3.1.4.1. Operative Therapie

Acht Patienten (vier Männer und vier Frauen) mit prolactinproduzierenden Tumoren wurden vor und nach transsphenoidaler Hypophysenoperation (17, 33, 82) untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 33 ± 4 Jahre.

Eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz war präoperativ bei fünf, postoperativ bei sechs Patienten vorhanden. Ein sekundärer Hypogonadismus war präoperativ bei neun Patienten vorhanden, besserte sich jedoch in zwei Fällen durch die Operation. Bei der Prüfung der Hypophysen-Schilddrüsen Achse ergab sich präoperativ in zwei Fällen kein und in einem Fall ein nur ungenügender Anstieg der TSH-Spiegel im TRH-Test, während postoperativ in fünf Fällen eine sekundäre Hypothyreose diagnostiziert wurde. Die hGH-Spiegel waren vor und nach der Operation bei sechs Patienten unter dem Normbereich (Tabelle 3).

PATIENT	GEWICHT		CORTISOL		LH		TSH		hGH		SUBSTITUTION	
	prae	post	prae	post	prae	post	prae	post	prae	post	prae OP	post OP
M.H.m.	69,5	69,2	(+)	(+)	-	-	+	-	-	-	-	Cort, T ₄ , Test.
A.S.m.	81,5	80,0	-	-	-	-	+	-	-	-	Cort.	Cort, T ₄ , Test.
K.L.m.	90,0	86,0	-	-	-	-	-	-	-	-	T ₄	Cort, T ₄ , Test.
R.L.m.	71,5	70,0	+	+	(+)	(+)	+	+	-	-	-	-
A.S.w.	48,0	49,4	(+)	(+)	+	+	+	+	(+)	-	-	Cort.
C.H.w.	52,3	53,0	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	Cort, T ₄
E.F.w.	59,5	58,7	+	(+)	(+)	+	+	+	+	+	-	Cort.
B.W.w.	72,0	71,6	+	+	(+)	+	-	-	+	+	-	-

Tabelle 3 : Klinische Daten von acht Patienten mit Hyperprolactinämie vor und nach Hypophysenoperation
Erläuterung: Siehe Tabelle 1 a ,Seite 16

Eine hormonelle Substitutionstherapie wurde präoperativ nur bei einem Patienten mit Cortisol und einem anderen Patienten mit Schilddrüsenhormon durchgeführt. Postoperativ waren die Ausfälle der Hypophysen-NNR-Achse in sechs Fällen durch Cortisol substituiert. Schilddrüsenhormonbehandlung erhielten vier Patienten. Drei männliche Patienten mit sekundärem Hypogonadismus erhielten nach der Hypophysenoperation Testosteronpräparate zur Substitution.

Durch die Hypophysenoperation wurden die basalen Prolactinspiegel von durchschnittlich $53\ 180 \pm 24\ 780 \mu\text{U/ml}$ auf $17\ 750 \pm 13\ 174 \mu\text{U/ml}$ gesenkt (Tabelle 4). In nur zwei Fällen konnten postoperativ normale hPRL-Spiegel ermittelt werden. Die mittlere Suppression betrug $71 \pm 7 \%$.

3.1.4.2. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel bei operativer Therapie

Die basalen Blutglukosespiegel (vor Operation: $92 \pm 7 \text{ mg/100 ml}$;

nach Operation: 87 ± 3 mg/100 ml) und die Nüchterninsulinspiegel (vor Operation: 14 ± 3 μ U/ml ; nach Operation: 11 ± 2 μ U/ml) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Patient	hPRL vor OP μ U/ml	hPRL nach OP μ U/ml	% Suppression von hPRL durch Operation
M.H.m.	90820 $\pm$ 1580 (2)	9040 $\pm$ 880 (8)	90
A.S.m.	209160 $\pm$ 5980 (6)	109160 $\pm$ 10640 (10)	48
K.L.m.	24760 (1)	4880 $\pm$ 140 (2)	80
R.L.m.	37800 (1)	14520 $\pm$ 1260 (3)	62
A.S.w.	5200 $\pm$ 200 (8)	2260 $\pm$ 200 (6)	56
C.H.w.	54340 $\pm$ 1200 (6)	1280 $\pm$ 300 (13)	98
E.F.w.	2380 $\pm$ 160 (6)	360 $\pm$ 40 (8)	85
B.W.w.	1000 $\pm$ 110 (3)	500 $\pm$ 120 (3)	50

Tabelle 4 : Suppression der basalen Prolactinspiegel
durch Hypophysenoperation
Erläuterung: Siehe Tabelle 2 ,Seite 22

3.1.4.3. Glukosetoleranz bei operativer Therapie

Die operierten Patienten wiesen keine signifikante Änderung ihrer Glukosetoleranz gegenüber den präoperativen Werten auf (Abbildung 7). Nur bei fünf der acht Probanden verringerte sich das Integral der Blutglukosekurve.

3.1.4.4. Insulinsekretion bei operativer Therapie

Die Änderung der Insulinsekretion durch Operation der prolactinproduzierenden Adenome zeigte ebenfalls keine Signifikanz (Abbildung 7).

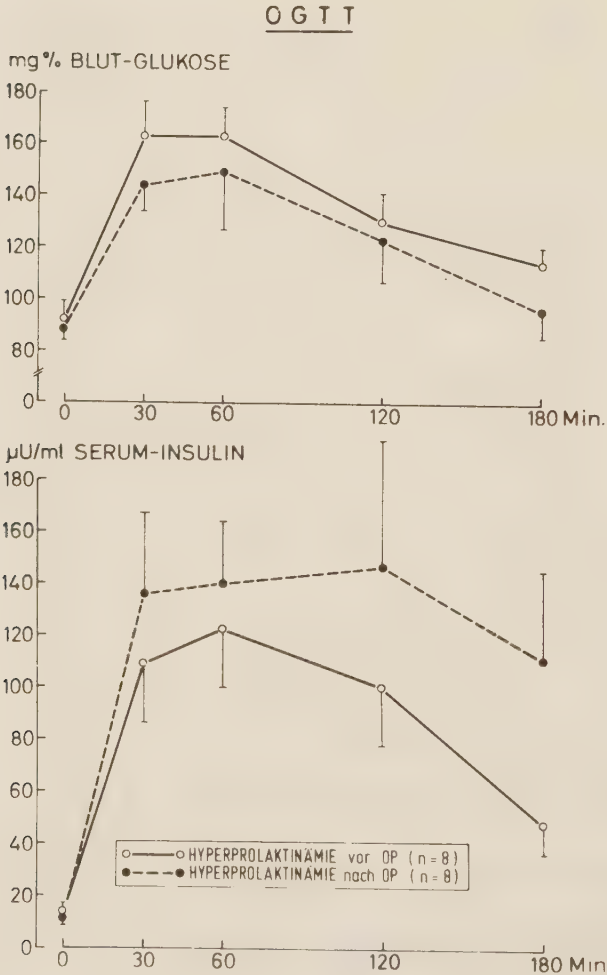


Abbildung 7 : OGTT von acht Patienten mit Hyperprolactinämie vor und nach Operation

Bei fünf der acht untersuchten Patienten erhöhte sich die Fläche unter den Insulinkurven gegenüber den präoperativen Werten.

3.1.4.5. Insulinogener Index bei operativer Therapie

Die insulinogenen Indices der prä- und postoperativ untersuchten Gruppe zeigten im gepaarten WILCOXON Test keinen signifikanten Unterschied.

3.1.4.6. Beta-Zell-Funktion bei operativer Therapie

Die Beta-Zell-Funktion der Patienten, die prä- und postoperativ einem oralen Glukosetoleranztest unterzogen wurden, stieg, gemessen an der

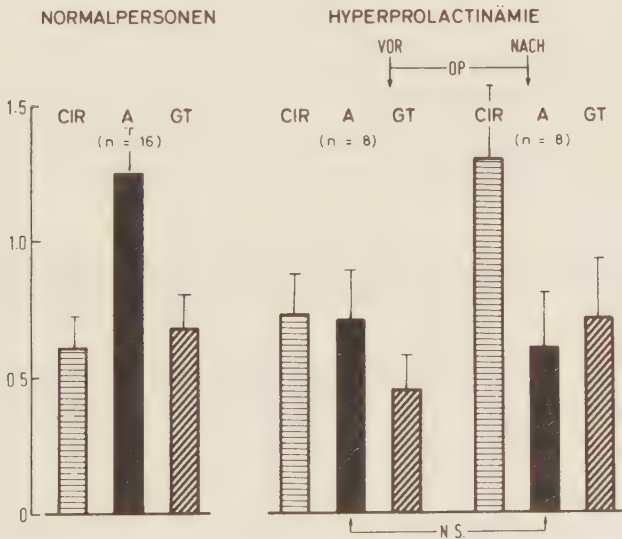


Abbildung 8 : Beta-Zell-Funktion (CIR), periphere Insulinaktivität (A) und Glukosetoleranz-Index bei operativer Therapie der Hyperprolactinämie

corrected insulin release, gegenüber den präoperativen Werten erheblich an. Während ursprünglich die CIR mit $0,73 \pm 0,13$ ermittelt werden konnte, stieg dieser Parameter nach der Operation des Tumors auf $1,30 \pm 0,25$ (Abbildung 8). Dieser Anstieg war mit $p < 0,005$ höchst signifikant.

3.1.4.7. Periphere Insulinaktivität bei operativer Therapie

Die periphere Insulinaktivität (A) änderte sich von präoperativ $0,71 \pm 0,16$ auf postoperativ $0,60 \pm 0,18$, eine Differenz, die statistisch nicht signifikant war (Abbildung 8).

3.1.4.8. Glukosetoleranz-Index bei operativer Therapie

Der Index GT, der einen Parameter für die Glukosetoleranz darstellt, wurde für die präoperativ durchgeführten Glukosetoleranztests mit $0,46 \pm 0,11$ ermittelt. Postoperativ stieg dieser Wert auf $0,71 \pm 0,21$. Die auf diese Weise errechnete Verbesserung der Glukosetoleranz war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent ($p < 0,05$) signifikant (Abbildung 8).

3.1.4.9. Suppression der hPRL-Spiegel durch Operation in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion

Die prozentuale Verminderung der Prolactinspiegel durch die operative Entfernung der Hypophysentumoren korrelierte mit keiner der ermittelten Veränderungen der Parameter von Glukosetoleranz und Insulinsekretion.

3.2. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI AKRÖMEGALIE

3.2.1. OGTT bei CB 154-Therapie

3.2.1.1. Patienten

Vier Patienten wurden, da sie nach erfolgter Hypophysenoperation noch klinische Zeichen der floriden Akromegalie aufwiesen und noch erhöhte Wachstumshormonspiegel hatten, oral mit Bromocryptin behandelt (42, 46, 77).

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 45 ± 8 Jahren, ihr durchschnittliches Körpergewicht war 22 ± 6 % höher als ihr nach de Broca errechnetes Idealgewicht.

Keiner der Patienten hatte erhöhte Prolactinspiegel, jedoch war ein Patient vollständig Hypophysenvorderlappen-insuffizient, ein Patient hatte eine sekundäre Hypothyreose und NNR-Insuffizienz. Die Patientin A. S. litt ebenfalls unter einer sekundären Hypothyreose (Tab. 5).

PATIENT	ALTER	ABWEICHUNG v. IDEALGEW. in %	hPRL	CORT	LH	TSH	DIAB. INSIP.	SUBSTITUTION
A. S. w.	51	+ 3	n	+	+	(+)	-	T ₄
G. K. m.	27	+ 29	n	-	+	-	-	CORT, T ₄
D. P. m.	39	+ 31	n	-	-	-	-	CORT, T ₄ , TEST.
F. J. m.	62	+ 24	n	+	+	+	-	-

Tabelle 5 : Klinische Daten von vier Patienten mit Akromegalie während CB 154-Therapie
n = niedrige oder normale basale hPRL-Spiegel
weitere Erläuterungen siehe Tabelle 1 a, Seite 16

Die hormonellen Ausfälle waren vollständig mit Cortisol, Schilddrüsenhormonen bzw. Testosteron substituiert (Tabelle 5).

3.2.1.2. CB 154-Therapie

Durch die Therapie mit CB 154, die bei diesen vier Patienten sechs Wochen lang mit einer Dosierung von maximal 4 x 10 mg pro Tag durchgeführt wurde, konnten die hGH-Spiegel in allen vier Fällen gesenkt werden (Tabelle 6).

Die mittleren Wachstumshormonspiegel vor der Behandlung mit Bromocryptin lagen bei 51 ± 15 ng/ml, die hGH-Spiegel während der Therapie lagen mit 28 ± 12 ng/ml deutlich niedriger. Die mittlere Suppression durch diese Therapie betrug 53 ± 15 %.

Patient	hGH vor CB 154 Behandlung ng/ml	hGH unter CB 154 Behandlung ng/ml	% Suppression von hGH durch CB 154 Behandlung
A. S. w.	59,7 $\pm$ 5,2 (5)	15,1 $\pm$ 0,9 (9)	75
G. K. m.	63,0 $\pm$ 2,8 (9)	52,6 $\pm$ 5,6 (10)	16
D. P. m.	7,8 $\pm$ 0,68 (7)	2,37 $\pm$ 0,24 (4)	78
F. J. m.	74,3 $\pm$ 4,9 (4)	41,6 $\pm$ 5,3 (3)	41

Tabelle 6 : Suppression der basalen hGH-Spiegel durch CB 154
Die basalen hGH-Spiegel wurden als Mittelwert mehrerer Einzelbestimmungen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) angegeben.
(n) = Anzahl der Einzelbestimmungen

3.2.1.3. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel unter CB 154

Die basalen Blutglukose- und Seruminsulinwerte der Patienten vor
CB 154 (Glukose: 97 ± 2 mg/100 ml; Insulin: 12 ± 2 μ U/ml) und wäh-

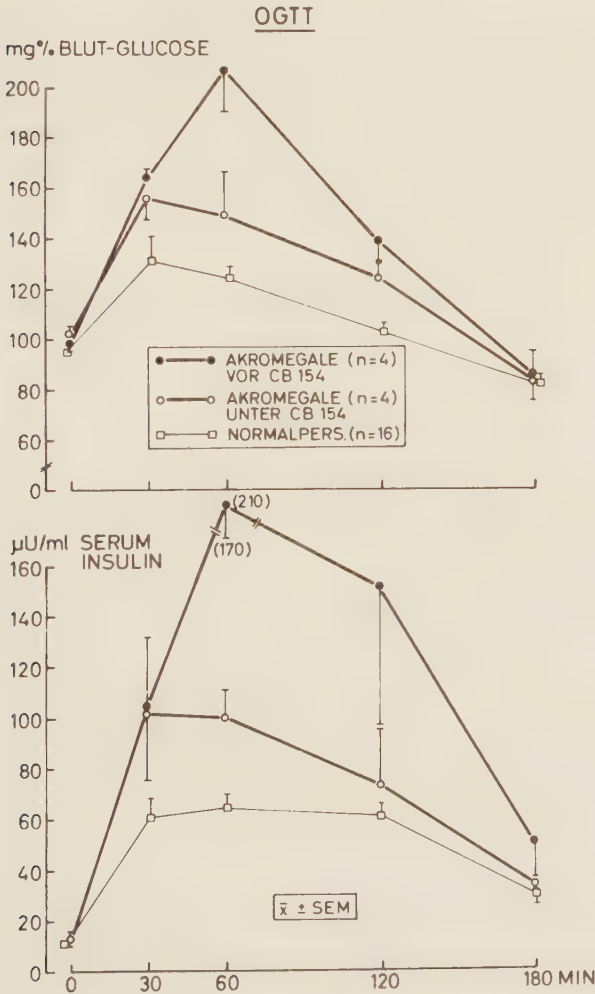


Abbildung 9 : OGTT bei vier Patienten mit Akromegalie
vor und während CB 154-Therapie

rend dieser Behandlung (Glukose: 102 ± 3 mg/100 ml ; Insulin : 13 ± 3 μ U/ml) zeigten keine signifikante Änderung.

3.2.1.4. Glukosetoleranz unter CB 154

Die Glukosetoleranz der vier Patienten wurde durch die Therapie mit Bromocryptin deutlich verbessert (Abbildung 9). Während vor der Behandlung die maximalen Glukosespiegel bei Werten zwischen 192 mg/100 ml und 248 mg/100 ml lagen, wurden unter der Therapie nur noch Blutglukosewerte zwischen 132 mg/100 ml und maximal 188 mg/100 ml erreicht.

Die Fläche unter den Glukosekurven verringerte sich in allen vier Fällen.

3.2.1.5. Insulinsekretion unter CB 154

Die beim oralen Glukosetoleranztest erreichten maximalen Seruminsulinspiegel lagen vor der Behandlung mit Bromocryptin zwischen 123 μ U/ml und 302 μ U/ml ; unter der Therapie mit CB 154 zwischen 74 μ U/ml und 188 μ U/ml (Abbildung 9).

Die Fläche unter den Insulinkurven verringerte sich in drei Fällen erheblich. Beim Patienten G. K. , dessen hGH-Spiegel sich durch CB 154 nur um 16 % senken ließ (Tabelle 6), erhöhte sich das Integral der Seruminsulinkurve.

3.2.1.6. Insulinogener Index

Durch die Therapie mit Bromocryptin wurde der insulinogene Index von $0,86 \pm 0,2$ auf $0,57 \pm 0,1$ gesenkt (Abbildung 10). Da beim Patienten G. K. unter der Therapie ein niedrigerer insulinogener Index

als vor der Behandlung errechnet wurde, ergab sich angesichts des kleinen Kollektivs eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 25 %.

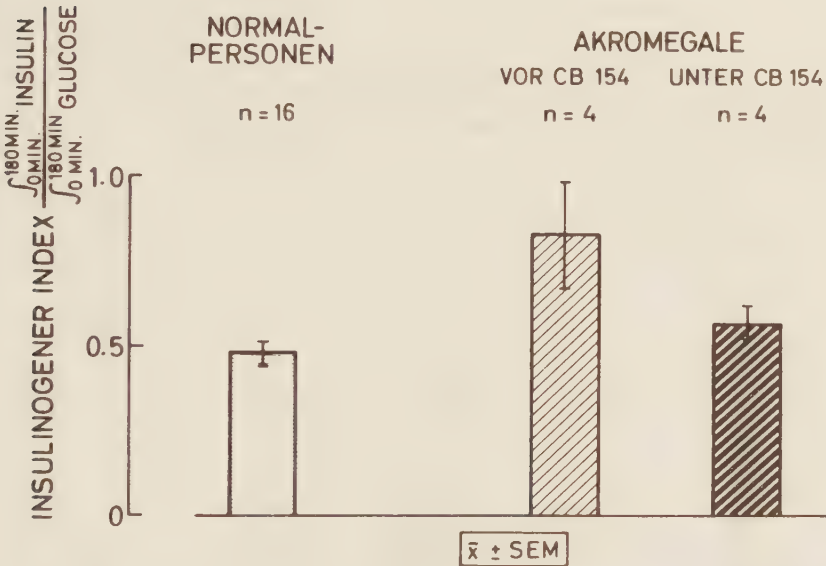


Abbildung 10 : Insulino gener Index unter CB 154-Therapie

3. 2. 1. 7. Beta-Zell-Funktion

Die Beta-Zell-Funktion der vier Patienten zeigte, gemessen an der corrected insulin release (Abbildung 11), keinen signifikanten Unterschied der vor und während der Therapie ermittelten CIR-Werte (CIR vor Therapie: $0,74 \pm 0,11$; CIR während Therapie $0,69 \pm 0,14$). Diese Werte waren von denen des Vergleichskollektivs nicht signifikant verschieden (CIR des Vergleichskollektivs : $0,62 \pm 0,10$).

3.2.1.8. Periphere Insulinaktivität

Die periphere Insulinaktivität (A) dieser vier Patienten war dagegen vor der Therapie mit CB 154 mit $0,27 \pm 0,06$ mehr als viermal niedriger als die periphere Insulinaktivität des Vergleichskollektivs, für das $1,24 \pm 0,14$ errechnet wurde. Durch die Bromocryptinbehandlung konnte bei allen vier Patienten die periphere Insulinaktivität auf einen Mittelwert von $0,66 \pm 0,15$ verbessert werden (Abbildung 11). Dieses Ergebnis war mit $p < 0,025$ statistisch signifikant.

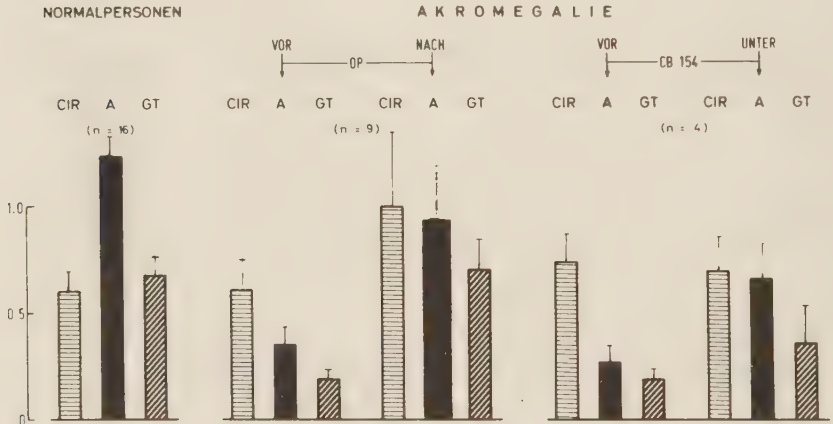


Abbildung 11 : Beta-Zell-Funktion (CIR), periphere Insulinaktivität (A) und Glukosetoleranzindex (GT) bei Akromegalie

3.2.1.9. Glukosetoleranz-Index

Der Index der Glukosetoleranz (GT) war bei diesen vier akromegalen Patienten mit $0,19 \pm 0,03$ vor der medikamentösen Behandlung nur etwa ein Drittel so hoch wie der Index des Vergleichskollektivs,

der mit $0,68 \pm 0,09$ ermittelt wurde. Durch die Senkung der Wachstumshormonspiegel mit CB 154 wurde dieser Wert auf $0,46 \pm 0,16$ mehr als verdoppelt (Abbildung 11). Dieses Resultat zeigte, wohl auf Grund des kleinen Kollektivs, mit $p = 0,1$ keine statistische Signifikanz.

3.2.1.10. Suppression der hGH-Spiegel durch CB 154 in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion

Die prozentuale Suppression der Wachstumshormonspiegel durch die Therapie mit Bromocryptin (Tabelle 6) wurde mit der prozentualen Änderung der unter 3.2.1.4. bis 3.2.1.9. aufgeführten Parameter in Beziehung gesetzt.

Es ließ sich wegen der geringen Größe des Kollektivs keine statistisch signifikante Korrelation ermitteln.

3.2.2. OGTT bei operativer Therapie

3.2.2.1. Patienten

12 Patienten, sieben Frauen und fünf Männer mit florider Akromegalie wurden vor und nach transssphenoidaler Hypophysenoperation untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 49 ± 4 Jahren, ihr Durchschnittsgewicht war um $23 \pm 5\%$ höher als das nach de Broca ermittelte ideale Körpergewicht (Tabelle 7).

Bis auf eine Patientin hatten alle Patienten prä- und postoperativ niedrige oder normale Prolactinspiegel. Die Patientin wies vor der Operation einen hPRL-Spiegel von $860 \mu\text{U/ml}$ auf, der sich postoperativ normalisierte. Eine sekundäre NNR-Insuffizienz war präoperativ bei vier Patienten vorhanden, während sie postoperativ nur noch

bei einem Patienten nachweisbar war. Ein sekundärer Hypogonadismus war präoperativ bei fünf Patienten, postoperativ nur noch bei vier Patienten vorhanden. Bei der Prüfung der Hypophysen-Schilddrüsenachse durch den TRH-Test zeigten zwei Patienten eine präoperativ manifeste sekundäre Hypothyreose, die postoperativ bei vier Patienten zu finden war. Ein Patient mußte sowohl vor als auch nach der Hypophysenoperation wegen eines Diabetes insipidus behandelt werden (Tabelle 7).

Hormonelle Substitutionstherapie wurde präoperativ bei drei der Patienten durchgeführt, postoperativ bei sieben Patienten (die Patienten A. P., B. L. und H. K. erhielten postoperativ Hydrocortison^R, da bei ihnen auf Grund der klinischen Symptomatik eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz vermutet wurde und die Ergebnisse der Hormonbestimmungen noch nicht vorlagen).

Patient	Gewicht		hPRL		CORT		LH		TSH		Diabetes insipidus		Substitution	
	prae	post	prae	post	prae	post	prae	post	prae	post	prae	post	prae OP	post OP
G. S. w.	70	77	n	n	-	+	+	+	-	-	-	-	Cort, T ₄	T ₄
M. M. w.	65	66	n	n	+	+	+	+	+	+	-	-	-	T ₄
A. P. w.	71	71	n	n	+	+	+	+	+	+	-	-	-	Cort.
J. L. w.	65	65	n	n	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
K. K. w.	79	81	n	n	(+)	+	+	+	+	(+)	-	-	-	-
L. H. w.	67	77	860	n	-	+	(+)	-	+	(+)	-	-	-	-
A. V. w.	91	90	n	n	+	+	(+)	+	+	+	-	-	-	-
B. L. m.	89	88	n	n			(+)	+	(+)	-	-	-	-	Cort.
F. D. m.	73	80	n	n	-	-	+	-	-	-	+	+	Cort, T ₄ , ADH	Cort, T ₄ , ADH
I. A. m.	85	82	n	n	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
J. D. m.	96	95	n	n	+	+	-	-	+	+	-	-	-	Testosteron
H. K. m.	74	75	n	n	+	+	+	+	+	+	-	-	-	Cort.

Tabelle 7 : Klinische Daten von 12 Patienten mit Akromegalie vor und nach transssphenoidaler Hypophysenoperation
n = niedrige oder normale basale hPRL-Spiegel
weitere Erläuterungen siehe Tabelle 1 a ,Seite 16

3.2.2.2. Operative Therapie

Bei diesen 12 Patienten wurde eine operative Tumorentfernung auf transssphenoidalem Wege durchgeführt (17, 33, 82). Die Wachstums-hormonspiegel dieser Patienten, die vor der Operation im Mittel bei $35,0 \pm 7$ ng/ml lagen, konnten in allen Fällen durch die Operation gesenkt werden. Die postoperativen hGH-Spiegel mittelten bei einem Wert von $3,34 \pm 0,92$ ng/ml. Die prozentuale Suppression bewegte sich zwischen 49 % und 97 %, bei einer mittleren Suppression von 86 ± 4 % (Tabelle 8).

Patient	hGH vor Operation ng/ml		hGH nach Operation ng/ml		% Suppression von hGH durch Operation
G. S. w.	$33,7 \pm 4,1$	(4)	$4,90 \pm 0,70$	(5)	87
M. M. w.	$72,3 \pm 7,2$	(7)	$2,32 \pm 0,64$	(9)	97
A. P. w.	$7,05 \pm 0,73$	(4)	$2,33 \pm 0,21$	(8)	67
J. L. w.	$24,2 \pm 2,6$	(4)	$12,3 \pm 0,36$	(5)	49
K. K. w.	$15,9 \pm 3,8$	(6)	$4,30 \pm 0,28$	(4)	73
I. H. w.	$65,5 \pm 17,1$	(9)	$2,92 \pm 0,30$	(9)	96
A. V. w.	$13,2 \pm 4,1$	(3)	$2,55 \pm 0,59$	(8)	81
B. L. m.	$53,3 \pm 3,7$	(3)	$4,92 \pm 1,36$	(4)	91
F. D. m.	$9,30 \pm 2,5$	(2)	$0,37 \pm 0,07$	(3)	96
I. A. m.	$12,4 \pm 0,5$	(5)	$0,68 \pm 0,06$	(6)	95
J. D. m.	$42,3 \pm 6,4$	(3)	$1,30 \pm 0,22$	(16)	97
H. K. m.	$65,7 \pm 6,1$	(4)	$1,29 \pm 0,18$	(9)	98

Tabelle 8 : Suppression der basalen Wachstumshormonwerte
durch transssphenoidale Hypophysenoperation
Erläuterung siehe Tabelle 6 , Seite 36

3.2.2.3. Basale Blutglukose- und Seruminsulinspiegel bei operativer Therapie

Die basalen Blutglukosewerte lagen präoperativ bei 115 ± 5 mg/100 ml und wiesen gegenüber den postoperativ gemessenen Werten von durchschnittlich 100 ± 6 mg/100 ml keine signifikante Änderung auf.

Die Insulinspiegel waren präoperativ mit 20 ± 1 μ U/ml signifikant höher als die nach Operation gemessenen Basalwerte, die im Mittel bei 14 ± 2 μ U/ml lagen ($p < 0,05$).

3.2.2.4. Glukosetoleranz bei operativer Therapie

Während vor der Operation 11 von 12 Patienten eine deutlich pathologische Glukosetoleranz mit maximalen Blutglukosewerten zwischen 177 mg/100 ml und 274 mg/100 ml aufwiesen, war der Blutglukoseverlauf postoperativ bei sechs Patienten normalisiert. Die postoperativ gemessenen maximalen Glukosespiegel lagen zwischen 114 mg/100 ml und 257 mg/100 ml (Abbildung 12).

Das Integral unter den einzelnen Glukosekurven verminderte sich in 11 von 12 Fällen.

3.2.2.5. Insulinsekretion bei operativer Therapie

Bei drei Patienten aus diesem Kollektiv (J. D. , H. K. und A. V.) konnte aus technischen Gründen entweder bei den prä- oder bei den postoperativen Glukosetoleranztests keine Insulinbestimmung durchgeführt werden. Deshalb konnten die Ergebnisse dieser Tests bei den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Im unbehandelten Zustand zeigten sieben von neun Akromegalen einen pathologischen Insulinanstieg auf Werte zwischen 144 μ U/ml und 348 μ U/ml. Nach Operation fand sich bei fünf Patienten eine Normalisierung der

Insulinkurve, während bei vier Patienten sich noch Werte bis zu $263 \mu\text{U}/\text{ml}$ fanden (Abbildung 12). Die Flächen unter den einzelnen Insulinkurven verringerte sich in sechs von neun Fällen.

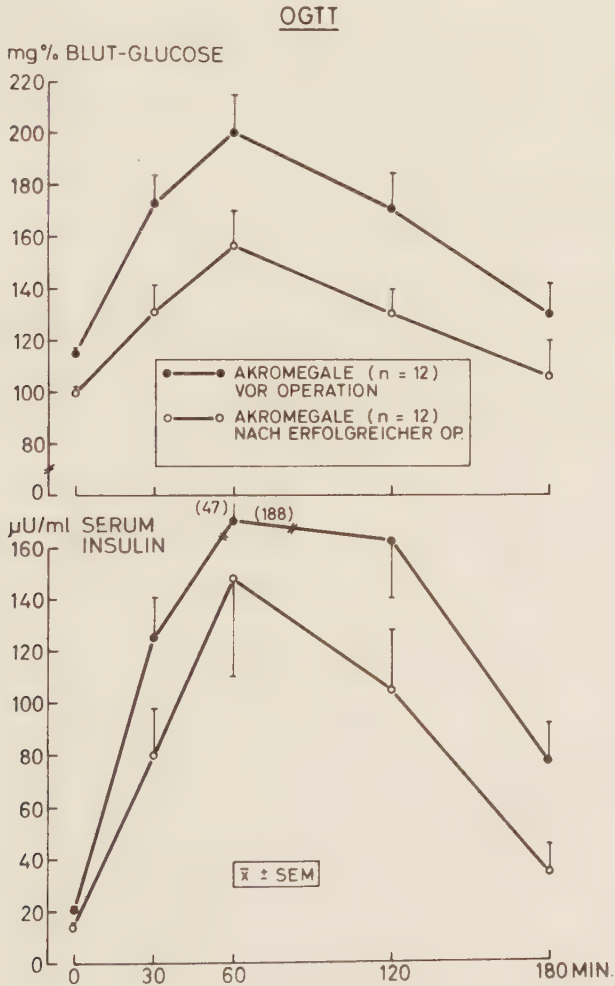


Abbildung 12 : OGTT bei 12 Patienten mit Akromegalie vor und nach transsphenoidaler Hypophysenoperation

3.2.2.6. Insulinogener Index

Der Mittelwert der für die präoperativ durchgeführten Glukosetoleranztests berechneten insulinogenen Indices war mit $0,84 \pm 0,12$ nicht signifikant von den postoperativen Werten verschieden, die mit $0,74 \pm 0,19$ errechnet wurden. Im Vergleich zu den Indices des Normalkollektivs ($0,47 \pm 0,03$) stellten die insulinogenen Indices, die bei dieser Gruppe von Akromegalen errechnet wurden, deutlich erhöhte Werte dar ($p < 0,005$).

3.2.2.7. Beta-Zell-Funktion

Die als Gradmesser der pankreatischen Beta-Zell-Funktion errechnete corrected insulin release (CIR) betrug bei diesen neun Akromegalen vor der Operation $0,61 \pm 0,13$ und stieg postoperativ auf $1,05 \pm 0,54$ an. Dieser Anstieg zeigte im gepaarten WILCOXON Test eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Die präoperativen CIR-Werte waren mit denen des Normalkollektivs ($0,62 \pm 0,10$) nahezu identisch (Abbildung 11, Seite 40).

3.2.2.8. Periphere Insulinaktivität

Die periphere Insulinaktivität (A) dieser neun Patienten war im unbehandelten Zustand mit $0,35 \pm 0,07$ deutlich niedriger als die für das Normalkollektiv errechnete Insulinaktivität ($1,24 \pm 0,14$). Durch die Operation konnte eine Besserung der peripheren Insulinaktivität auf 90 ± 24 erzielt werden, ein Anstieg, der mit $p < 0,05$ signifikant war (Abbildung 11). Im Vergleich zur CIR des Normalkollektivs bestand für den postoperativen Wert kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

3.2.2.9. Glukosetoleranz-Index

Der Index der Glukosetoleranz (GT) wurde durch die Operation der wachstumshormonproduzierenden Tumoren von präoperativ $0,19 \pm 0,05$ auf $0,70 \pm 0,17$ verbessert (Abbildung 11). Dieser Anstieg war mit $p < 0,005$ statistisch hoch signifikant, der postoperative Wert zeigte im Vergleich zum Normalkollektiv, dessen Glukosetoleranz-Index $0,68 \pm 0,09$ betrug, keinen Unterschied.

3.2.2.10. Suppression der hGH-Spiegel durch Operation in Beziehung zu Glukosetoleranz und Insulinsekretion

Die prozentuale Senkung der Wachstumshormonspiegel durch die operative Therapie der Akromegalie (Tabelle 8) wurde mit der prozentualen Änderung der unter 3.2.2.4. bis 3.2.2.9. aufgeführten Parameter in Beziehung gesetzt. Es fand sich keine statistisch signifikante lineare Abhängigkeit dieser Faktoren von der durch die Operation erzielten prozentualen Suppression der hGH-Spiegel.

4. DISKUSSION

4.1. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI HYPERPROLACTINÄMIE

Die meisten Studien über die physiologischen Wirkungen von Prolactin wurden, sei es beim Menschen oder im Tierexperiment, mit Hilfe von exogenen Gaben heterologer Prolactinpräparationen vorgenommen (vergleiche 1.1.2.). Das in der vorliegenden Arbeit besprochene Patientengut - 37 Patienten mit endogener Überproduktion von Prolactin - stellt ein biologisches experimentelles "Modell" für das Studium der physiologischen und pathophysiologischen Wirkungen von homologem Prolactin dar. Ein weiterer Vorteil dieses "Modells" besteht darin, daß sich hier im Gegensatz zu allen Experimenten mit exogenen Prolactinapplikationen echte Langzeiteffekte dieses Hormons auf den menschlichen Stoffwechsel untersuchen lassen.

Bei der Prüfung der Glukosetoleranz und der glukoseinduzierten Insulinsekretion bei unseren Patienten fand sich im oralen Glukosetoleranztest mit 100 g Glukose eine deutlich verminderte Glukosetoleranz bei gleichzeitig massiv erhöhter Insulinämie. Bezüglich eines untersuchten Vergleichskollektivs waren alle diese Ergebnisse statistisch signifikant. Diese Resultate decken sich zum großen Teil mit denen von TOURNIAIRE (78), der neun Patientinnen mit prolactinproduzierenden Tumoren untersuchte. Er fand ebenfalls eine gegenüber seiner Vergleichsgruppe signifikant verminderte Glukosetoleranz im OGTT, konnte aber eine signifikante Hyperinsulinämie nur für den Zwei- und Dreistundenwert nachweisen. Die Ursache dafür könnte zum einen daran liegen, daß diese Glukosetoleranztests nur mit 50 g Glukose durchgeführt wurden, was nach den Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft keinen ausreichenden Stimulus der Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln darstellt (57).

Zum anderen waren die Prolactinspiegel der von TOURNAIRE untersuchten Patientinnen im Durchschnitt nur auf etwa das Dreifache der Norm erhöht, während bei unserem Kollektiv die basalen hPRL-Werte im Mittel ca. siebzig mal höher waren als unsere Normalwerte.

Es bestand keinerlei Zusammenhang zwischen den bei unseren Patienten vorhandenen endokrinen Ausfällen und den ermittelten Störungen von Glukosetoleranz und Insulinsekretion. Das Körpergewicht der Patienten, das im Mittel nur $16 \pm 3 \%$ über dem nach de Broca errechneten Idealgewicht lag, kann als Ursache für diese Veränderungen der Glukohomöostase wohl ausgeschlossen werden, vor allen Dingen, da keine Korrelation zwischen Körpergewicht und Insulinsekretion bestand.

Obwohl keine mathematische Abhängigkeit zwischen den absoluten Prolactinspiegeln der Patienten und deren Glukosetoleranz und glukoseinduzierten Insulinsekretion bestand, kann die Hyperprolactinämie als Ursache für diese Stoffwechselveränderungen betrachtet werden. Das geht vor allen Dingen aus den Daten hervor, die bei den mit Bromocryptin behandelten Patienten gewonnen werden konnten. Die Hypophysenfunktion und das Körpergewicht dieser Patienten blieb vor und während der Therapie mit CB 154 konstant, sodaß ein Einfluß dieser Faktoren auf Glukosetoleranz und Insulinsekretion sicher ausgeschlossen werden kann. Da CB 154 wahrscheinlich auf die Glukosetoleranz und Insulinsekretion von Normalpersonen keinen Einfluß hat und ein direkter Effekt von Bromocryptin an den Beta-Zellen im Tierexperiment nicht nachgewiesen werden konnte (44), kann man die durch dieses Pharmakon erzielte Suppression der Prolactinspiegel um $89 \pm 3 \%$ als alleinige Ursache für die Verbesserung der Glukosetoleranz und die Normalisierung der Insulinämie bei diesem Patientengut annehmen. Diese Annahme wird vor allen Dingen dadurch bestätigt, daß die Verringerung der Fläche unter den Glukosekurven, die Verbesserung der

peripheren Insulinaktivität (A) und die Besserung der Glukosetoleranz (GT) eine statistisch signifikante lineare Abhängigkeit von der prozentualen Suppression der Prolactinspiegel durch Therapie mit CB 154 aufwiesen.

Die Ergebnisse, die bei den acht Patienten mit Hyperprolactinämie, die vor und nach Hypophysenoperation untersucht wurden, ermittelt wurden, sind nur wenig aufschlußreich. Zwar wiesen die Patienten vor der Operation gegenüber dem Normalkollektiv signifikante Störungen der Glukosetoleranz und Hyperinsulinämie auf, jedoch konnte die durch die Operation erzielte Verringerung der Prolactinspiegel diese Störungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels nicht signifikant bessern. Das liegt zum einen daran, daß die operative Senkung der Prolactinspiegel bei diesen Patienten nicht effektiv genug war und, obwohl eine prozentuale Suppression von $71 \pm 7 \%$ erreicht werden konnte, postoperativ mit $17\,750 \pm 13\,174 \mu\text{U/ml}$ noch eine exzessive Hyperprolactinämie bestand. Diese hPRL-Werte waren fünf mal so hoch wie die Prolactinspiegel der Patienten unter Bromocryptinbehandlung. Zum anderen kam es durch die Operation bei einigen Patienten zur Veränderung ihrer HVL-Funktion und während vor der Operation nur ein Patient Cortisolpräparate erhielt, waren postoperativ sechs Patienten mit Cortisol substituiert, was sicherlich einen Einfluß auf die Glukosetoleranz und die glukoseinduzierte Insulinsekretion ausübte.

4. 2. GLUKOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION BEI AKROME GALIE

Da in jüngster Zeit ein therapeutischer Effekt von Bromocryptin bei der Akromegalie beschrieben wurde (42, 46, 77), wurden vier akromegale Patienten vor und während einer Behandlung mit diesem Pharmakon untersucht. Dabei erwies sich der suppressive Effekt von CB 154

auf die Wachstumshormonsekretion weit weniger effektiv als bei der Hyperprolactinämie. Obwohl die Akromegalen mit bis zu zehnfach höheren Dosen behandelt wurden, ließen sich die hGH-Spiegel durch Bromocryptin im Mittel nur um $53 \pm 15 \%$ senken.

Beim oralen Glukosetoleranztest vor Beginn der Behandlung zeigte sich bei diesen Patienten eine hoch pathologische Glukosetoleranz mit exzessiv hohen Seruminsulinspiegeln, wie für dieses Krankheitsbild bereits häufig beschrieben wurde (2, 9, 47, 54, 75). Analog zu den Ergebnissen bei den Patienten prolactinproduzierenden Tumoren, fand sich auch hier unter der Therapie mit Bromocryptin eine deutliche Verbesserung der Glukoseverwertung und eine Minderung der Hyperinsulinämie. Da auch hier, außer dem durch CB 154 gesenkten Wachstumshormonspiegel, alle Parameter wie HVL-Funktion, Substitutionstherapie und Körpergewicht konstant waren, muß man die Senkung der hGH-Spiegel als alleinige Ursache für die Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage betrachten, obwohl sich hier, bedingt durch die geringe Zahl der untersuchten Patienten keine lineare Abhängigkeit zwischen der erzielten Verbesserung der Glukohomöostase und der prozentualen Suppression der Wachstumshormonspiegel ermitteln lassen konnte.

Die operative Therapie der Akromegalie zeigte bezüglich der erzielten Normalisierung der hGH-Sekretion weitaus bessere Erfolge als die medikamentöse Behandlung mit Bromocryptin. Außer bei einem einzigen Patienten bewegten sich die Wachstumshormonspiegel im Normbereich. Auch hier konnte sich durch die Senkung der hGH-Spiegel eine Besserung der diabetischen Glukosetoleranz und eine Minderung der Hyperinsulinämie erzielen lassen, da aber prä- und postoperativ Unterschiede bezüglich der HVL-Funktion und der hormonellen Substitutionstherapie der Patienten bestanden, ließ sich keine Korrelation zwischen der prozentualen Minderung der Wachstumshormonspiegel

und den Parametern der Kohlenhydratstoffwechsellaage ermitteln.

4. 3. WACHSTUMSHORMON UND PROLACTIN ALS INSULINANTAGONISTEN

Während das Wachstumshormon bezüglich der Steigerung des Aminosäuretransports und -einbaus in Proteine synergistisch zum Insulin wirkt (65), ist es in Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel ein Insulinantagonist. So konnte im Tierexperiment gezeigt werden, daß die Glukoseaufnahme von Muskelgewebe durch Wachstumshormon verringert wird (27). RABINOWITZ (64) konnte beim Menschen eine durch hGH induzierte Minderung der Glukoseaufnahme von Muskel und Fettgewebe feststellen.

Von entscheidender Bedeutung sind die Wirkungen, die das Wachstumshormon im Fettstoffwechsel zeigt. So beschrieb RABEN (63) am isolierten Fettgewebe in vitro eine lipolytische Wirkung von hGH, allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen. FAIN et al. (18) konnten an der isolierten Fettzelle der Ratte nachweisen, daß es unter Mitwirkung von Glukocorticoiden auch durch die Zufuhr physiologischer Wachstumshormonkonzentrationen zur Steigerung der Lipolyse kommt. Zahlreiche Autoren berichten von einem Anstieg der freien Fettsäuren und einer Steigerung der Ketogenese durch Wachstumshormoninjektionen (4, 13, 63).

Die hier genannten Wirkungen des Wuchshormons als peripherer Insulinantagonist sind für die Verschlechterung der Kohlenhydratverwertung bei der Akromegalie verantwortlich, die eine reaktive Hypersekretion der Beta-Zellen zur Folge hat (47). Möglicherweise hängt es von der Dauer der Erkrankung ab, inwieweit die Mehrsekretion an Insulin in der Lage ist, diesen Antagonismus zu kompensieren (54). Ob darüber hinaus noch eine direkte Wirkung des Wachstumshormons auf die Insulinproduktion und -freisetzung der Inselzellen eine Rolle spielt, wurde

diskutiert, führte aber bisher nicht zu eindeutigen Ergebnissen (84). In unseren Untersuchungen konnten wir dafür keinen Anhalt finden. Wie aus Abbildung 13 - 15 hervorgeht, kommt die Verbesserung der Glukosetoleranz durch die Senkung der hGH-Spiegel mit Hilfe von CB 154 durch eine deutliche Verbesserung der peripheren Insulinaktivität (A) zustande, während die Ansprechbarkeit der Beta-Zellen auf den Glukosestimulus (CIR) vor und während der Behandlung gleich blieb und von den CIR-Werten des Normalkollektivs nicht verschieden war.

Weitaus weniger intensiv, als das für das Wachstumshormon der Fall war, wurden die Mechanismen, die zu einer Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels durch menschliches Prolactin führen, untersucht. Dies mag zum einen daran liegen, daß die vom hGH unabhängige Existenz des menschlichen Prolactins erst im Jahre 1970 nachgewiesen wurde (24). Zum anderen stehen gereinigte Prolactinpräparationen aus humanen Hypophysen zu Versuchszwecken erst seit kurzer Zeit zur Verfügung (82).

Es liegt nahe, die Wirkungsweise von hPRL auf den Kohlenhydratstoffwechsel mit der des Wachstumshormons zu vergleichen, da diese beiden Hypophysenhormone biologisch und chemisch sehr nahe miteinander verwandt sind (5) und da die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit prolactin- und wachstumshormonproduzierenden Tumoren zu ähnlichen Resultaten geführt haben.

Ähnlich wie beim Wachstumshormon scheint auch beim Prolactin eine Wirkung auf den Fettstoffwechsel im Vordergrund zu stehen. Während WINKLER et al. (83) bei normalen Hunden unter Gabe von Schafsprolactin nach einem kurzzeitigen Abfall einen signifikanten Anstieg der freien Fettsäuren im Serum finden konnten, war der durch humanes Prolactin erzielte Anstieg der freien Fettsäuren beim Hund in einer

GLUKOSETOLERANZ
(GT = CIR · A)

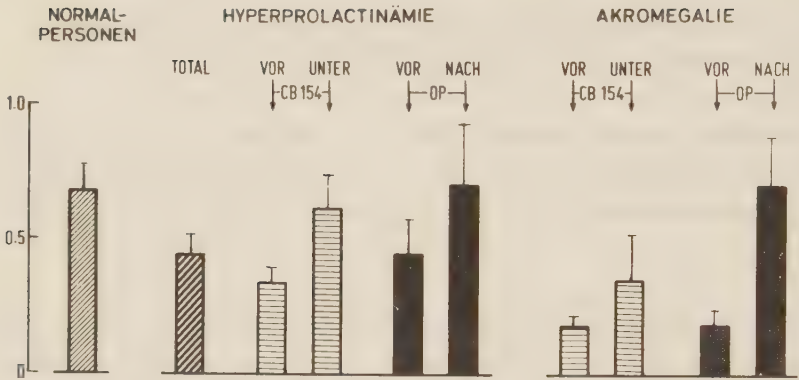


Abbildung 13 : Glukosetoleranz-Index nach SLUITER et al. (74)
bei medikamentöser und operativer Therapie
von Hyperprolactinämie und Akromegalie

PERIPHERE INSULINAKTIVITÄT (A)

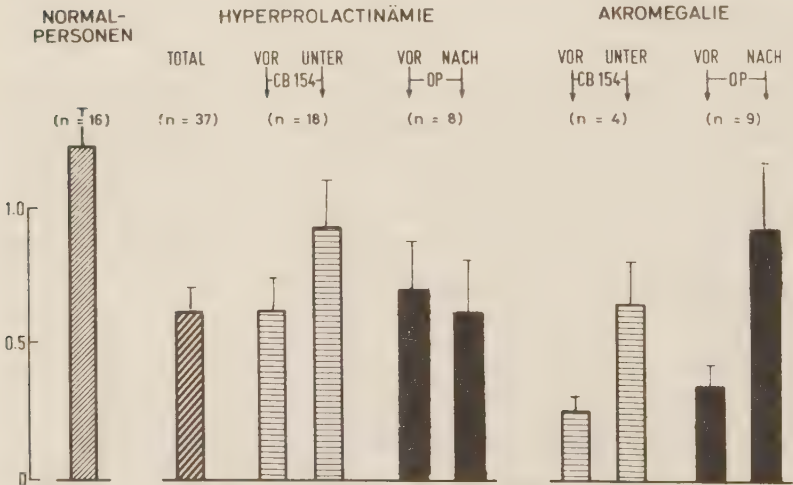


Abbildung 14 : Periphere Insulinaktivität nach SLUITER et al. (74)
bei medikamentöser und operativer Therapie
von Hyperprolactinämie und Akromegalie

Untersuchung von RENAULD (67) nicht signifikant. In einer vergleichenden Studie über den Effekt von hGH und hPRL auf den Fettstoffwechsel des Menschen fanden BERLE et al. (5) identische Wirkungen dieser beiden Hormone auf die Serumspiegel von freien Fettsäuren und Glycerin. Nach einem kurzzeitigen Abfall dieser Parameter kam es nach 30 Minuten zu einem signifikanten Anstieg von Glycerin und FFS. Auch die Spiegel von Acetoacetat und Betahydroxybuttersäure wurden durch hGH und hPRL signifikant erhöht. Zwischen den Wirkungen dieser beiden Hormone fanden sich lediglich quantitative Unterschiede, während die Reaktionsmuster für Wachstumshormon und Prolactin identisch waren. Ob dieser Einfluß von hPRL auf den Fett-

β-ZELL-FUNKTION (CIR)

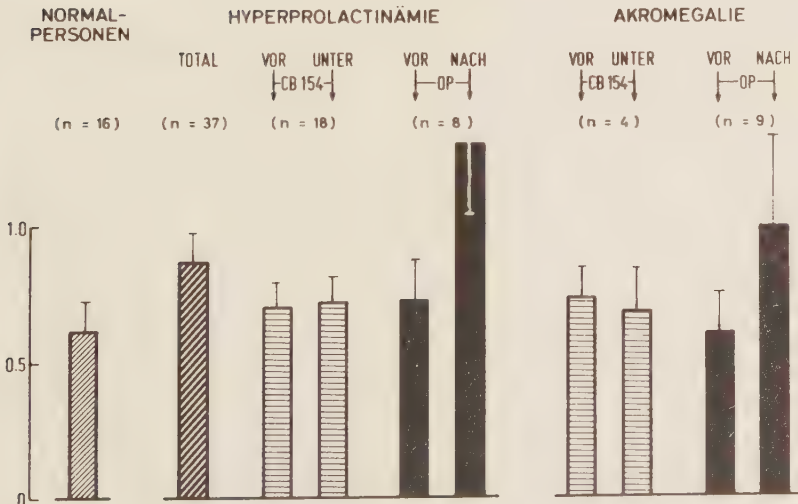


Abbildung 15 : Beta-Zell-Funktion nach SLUITER et al. (73) bei medikamentöser und operativer Therapie von Hyperprolactinämie und Akromegalie

stoffwechsel allein als Ursache für die Verschlechterung der Glukosetoleranz und Steigerung der Insulinsekretion bei der Hyperprolactinämie in Frage kommt, bedarf der weiteren Abklärung.

Bei RATHGEB et al. (66) findet man den Hinweis auf eine gesteigerte Glukoneogenese in der Leber normaler Hunde, die mit Schafsprolactin behandelt wurden; jedoch kam es in diesen Versuchen nicht zu einer Erhöhung der Blutglukosespiegel, da gleichzeitig eine vermehrte Glukoseaufnahme durch die Peripherie zu verzeichnen war. Im Gegensatz dazu fanden McLEOD et al. (51) bei Ratten mit prolactinproduzierenden Hypophysentumoren eine verminderte Glukoseaufnahme und -verwertung durch das Fettgewebe. Es wäre vorstellbar, daß derartige Diskrepanzen durch unterschiedliche Kurz- und Langzeiteffekte von Prolactin zustande kommen, wie sie für das Wachstumshormon bekannt sind (1).

Eine direkte Wirkung auf die Beta-Zellen des Pankreas, die neben einem peripheren Insulinantagonismus durch Prolactin diskutiert werden kann, konnte, zumindest für die Kurzzeitwirkung von hPRL im Perfusionsexperiment durch LANDGRAF et al. (44) ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, insbesondere die Daten, die bei den mit CB 154 behandelten Patienten gewonnen wurden, sprechen eher gegen eine direkte Beeinflussung der Pankreasinseln durch die prolactinproduzierenden Tumoren. Anhand der nach SLUITER et al. (73, 74) berechneten Parameter läßt sich erkennen, daß Patienten mit erhöhten Prolactinspiegeln eine weitaus niedrigere periphere Insulinaktivität (A) aufweisen als das Normalkollektiv, während die Ansprechbarkeit der Beta-Zellen, ausgedrückt durch die corrected insulin release (CIR) bei diesen Patienten sich von der des Vergleichskollektivs nicht signifikant unterscheidet (siehe Abbildung 13 - 15). Die medikamentöse Senkung der Prolactinspiegel hat eine linear abhängige, signifikante Verbesserung der peripheren Insulinaktivität zur

Folge, während die Beta-Zell-Funktion dadurch völlig unverändert bleibt. Im Vergleich zu den Ergebnissen der oralen Glukosetoleranztests bei den Patienten mit Akromegalie findet sich bezüglich dieser Parameter ein identisches Verhalten.

Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, daß menschliches Prolactin ähnlich wie menschliches Wachstumshormon wahrscheinlich als peripherer Insulinantagonist wirkt und die dadurch verursachte Minderung der Kohlenhydrattoleranz eine reaktive, kompensatorische Hyperinsulinämie zur Folge hat.

4. 4. THERAPIE DIABETISCHER STOFFWECHSELLAGEN MIT BROMOCRYPTIN

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen deutlich, daß CB 154 durch eine Suppression der Prolactin- und Wachstumshormonspiegel bei Patienten mit Hyperprolactinämie bzw. Akromegalie in der Lage ist, die Glukosetoleranz dieser Patienten eindeutig zu verbessern und die periphere Insulinwirkung zu steigern. Auf Grund der guten Verträglichkeit ist dieses Pharmakon deshalb wohl das Mittel der Wahl zur Therapie der diabetischen Stoffwechsellage bei pathologischer hPRL- und hGH-Mehrsekretion dann, wenn eine Hypophysenoperation nicht indiziert oder nicht möglich ist, oder wenn ein operatives Vorgehen zur Senkung des Hormonexzesses nicht ausreichend erfolgreich war. Selbst wenn sich neuere Theorien, die nicht die Hypophysenhormone selbst, sondern ein möglicherweise mit hGH verwandtes "diabetogenes Protein" für die diabetogene Wirkung des Hypophysenvorderrappens verantwortlich machen, bestätigen sollten (79), sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für einen Einsatz von CB 154 zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels bei hPRL- oder hGH-Exzessen, da man dann auch eine Suppression dieses "diabetogenen Proteins" durch Bromocryptin annehmen müßte.

Da möglicherweise auch erhöhte Wachstumshormon- (31) und Prolactinspiegel (32) beim juvenilen Diabetes mellitus eine Rolle spielen, ist zu diskutieren, ob CB 154 auch hier zur Verbesserung der Kohlenhydratverwertung eingesetzt werden kann. Vor allen Dingen läßt sich durch die Anwendung von Bromocryptin beim Diabetiker in Stresssituationen, wie zum Beispiel Operationen oder interkurrenten Infekten, eine Einsparung von Insulin oder oralen Antidiabetika vorstellen, zumal eine Mehrsekretion an Prolactin und Wachstumshormon in derartigen Stresssituationen beschrieben wurde (59). Vorläufige Untersuchungen von LANDGRAF et al. bei Patienten mit juvenilem Diabetes (unveröffentlichte Beobachtungen) lassen vermuten, daß sich durch Bromocryptin eine Verbesserung der Insulinnutzung erreichen läßt. Inwieweit die Suppression der insulinantagonistischen Hypophysenhormone hPRL und hGH durch dieses Pharmakon als zusätzliche Therapie des Diabetes mellitus in Frage kommt, bedarf noch der eingehenden weiteren Abklärung, während der Einsatz von Bromocryptin zur Therapie der diabetischen Stoffwechsellage bei Krankheitsbildern mit Prolactin- und Wachstumshormonexzessen sicherlich indiziert ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Während die diabetogene Wirkung von hGH seit langer Zeit bekannt ist und eine Minderung der Glukosetoleranz bei gleichzeitiger Hyperinsulinämie bei der Akromegalie häufig beschrieben wurde, ist eine mögliche diabetogene Wirkung von hPRL bisher nur unzureichend untersucht worden. Aus diesem Grunde wurden 37 Patienten mit prolactinproduzierenden Tumoren auf Veränderungen ihres Glukosestoffwechsels hin untersucht. Bei einer oralen Glukosebelastung fand sich bei diesen Patienten eine im Vergleich zu einem Kollektiv von 16 Normalpersonen signifikante Minderung der Glukosetoleranz und eine hochgradige Hyperinsulinämie. 18 dieser Patienten wurden mit dem prolactinhemmenden Pharmakon 2-Bromo-alpha-Ergocryptin (CB 154) behandelt. Durch diese Behandlung konnten die hPRL-Spiegel um $89 \pm 3\%$ supprimiert werden. Die unter dieser Therapie durchgeführten Glukosetoleranztests zeigten eine deutliche Besserung der Glukosetoleranz und eine annähernde Normalisierung der glukoseinduzierten Insulinspiegel. Für alle Toleranztests wurden die von SLUITER (73, 74) angegebenen Parameter der Beta-Zell-Funktion (CIR), der peripheren Insulinaktivität (A) und der Glukosetoleranz (GT) errechnet. Dabei zeigte sich, daß die Beta-Zell-Funktion von Normalpersonen und die CIR von Patienten mit Hyperprolactinämie vor und nach CB 154 nicht signifikant verschieden waren, während die periphere Insulinaktivität (A) der Patienten vor Therapie nur etwa halb so hoch war, wie die des Vergleichskollektivs. Unter der Therapie besserte sich die periphere Insulinwirkung dieser Patienten, sodaß kein signifikanter Unterschied zum Vergleichskollektiv mehr nachweisbar war. Diese Besserung der peripheren Insulinaktivität korrelierte signifikant mit der prozentualen Suppression der basalen hPRL-Spiegel durch CB 154. Bei einer Gruppe von acht Patienten mit Prolactinomen wurde vor und nach operativer Behandlung ein OGTT durchgeführt. Dabei ließen sich die bei den mit CB 154 behandelten Patienten erzielten Ergebnisse nicht bestätigen,

wohl deshalb, weil nach der Operation bei dieser Gruppe immer noch eine exzessive Hyperprolactinämie bestand.

Da Bromocriptin auch in der Lage ist, die hGH-Spiegel zu senken, wurden vier Patienten mit noch florider Akromegalie mit CB 154 behandelt. Durch diese Therapie ließen sich die mittleren hGH-Spiegel um $53 \pm 15\%$ senken. Die Suppression der Wachstumshormonwerte führte zu einer deutlichen Verbesserung der Glukosetoleranz und einer wesentlichen Minderung der Hyperinsulinämie. Die CIR-Werte der Patienten änderten sich nicht während der Therapie und wiesen auch zum Normalkollektiv keinen Unterschied auf, während sich die im Vergleich zum Normalkollektiv wesentlich niedrigeren Werte der peripheren Insulinaktivität unter CB 154 signifikant besserten. Eine andere Gruppe von 12 Patienten mit Akromegalie wurden vor und nach Hypophysenoperation untersucht. Die in fast allen Fällen erzielte Normalisierung der Wachstumshormonsekretion führte ebenfalls zu einer deutlichen Besserung der Glukosetoleranz und einer Minderung der Insulinsekretion. Während auch hier die periphere Insulinaktivität signifikant gesteigert werden konnte, stieg bei diesen Patienten auch die CIR auf höhere Werte an. Für die Veränderung der Parameter der Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Akromegalie ließ sich keine Korrelation zur Suppression der Wachstumshormonsekretion finden.

Während die Mechanismen, mit denen hGH Glukosetoleranz und Insulinsekretion beeinflußt, weitgehend bekannt sind, sind die Mechanismen, die für die diabetogene Wirkung von hPRL verantwortlich sind, noch unbekannt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und einige Hinweise der Literatur, die vor allen Dingen eine Wirkung von hPRL auf den Fettstoffwechsel betreffen, weisen darauf hin, daß hPRL ähnlich wie hGH als peripherer Insulinantagonist wirksam ist.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß CB 154 ein äußerst wirksames

Medikament zur Behandlung von Glukosestoffwechselstörungen bei Wachstumshormon- und Prolactinexzessen darstellt. Eine mögliche Anwendung von Bromocryptin beim Diabetes mellitus wird diskutiert.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ADAMSON V., E. CERASI
Time-bound effect of exogenous human growth hormone and glucose induced insulin release in man
VIII. Congr. of int. Diabetes Fed. 1973
Excerpta med. (Amst.)
Intern. Congress Series 280 30 (1973)
- 2 ÄKERBLOM H. K., P. R. NEWMAN, J. W. MEAKIN,
J. M. MARTIN, W. J. K. SIMPSON
Insulin and growth hormone response to glucose loading in treated acromegalics
Diabetologia 5 183 (1969)
- 3 ARGONZ J., E. B. del CASTILLO
A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin
J. Clin. Endocr. 13 79 (1953)
- 4 BECK J. C., A. GONDA, M. A. HAMID, R. O. MORGEN,
D. RUBINSTEIN, E. E. McGARRY
Some metabolic changes induced by primate growth hormone and purified ovine prolactin
Metabolism 13 1108 (1974)
- 5 BERLE, P., E. FINSTERWALDER, M. APOSTOLAKIS
Comperative studies on the effect of human growth hormone, human prolactin and human placental lactogen on lipid metabolism
Horm. Metab. Res. 6 347 (1974)
- 6 BOTTERMANN, P., R. ERMLER, J. HENNER
A semiautomatic method for immunoassay of insulin and human growth hormone
Horm. Metab. Res. Comun. 45 1033 (1972)
- 7 BRYANT, G. D., T. M. SILER, F. C. GREENWOOD, S. C. PASTEELS
C. ROBYN, P. O. HUBINONT
Radioimmunoassay of human pituitary prolactin in plasma
Hormones 2 139 (1971)
- 8 CAMPBELL, J., K. S. RASTOGI
Growth hormone induced diabetes and high levels of serum insulin in dogs
Diabetes 15 30 (1966)

- 9 CERASI, E., R. LUFT
Insulin response to glucose loading in acromegaly
Lancet 2 769 (1964)
- 10 CHIARI, J., C. BRAUN, J. SPÄTH
Bericht über Erkrankungen von Frauen in den Jahren
1848 - 1855 in der Universitätsfrauenklinik in Wien
Klinik der Geburtshilfe und Gynäkologie, S. 371
Ferdinand Enke, Erlangen 1855
- 11 COPINSCHI, G., M. L'HERMITE, L. PASTEELS, C. ROBYN
2-Bromo-alpha-Ergocryptin (CB 154) inhibition of
prolactin secretion and galactorrhea in a case of
pituitary tumor
Hormones and Antagonists, Gynec. Invest. 2 128 (1971)
- 12 CUSHING, H.
The pituitary body and its disorders
Lipincott, Philadelphia - London
- 13 DAUGHADAY, W. H., D. M. KIPINS
The growth-promoting and anti-insulin actions of
somatotropin
Rec. Progr. Horm. Res. 22 49 (1966)
- 14 DAVIDOFF, L. M.
Studies in acromegaly, II. historical note
Endocrinology 10 453 (1926)
- 15 ERHARD, F., I. MARSCHNER, R. C. PICKARDT, P. C. SCRIBA
Verbesserung der Qualitätskontrolle der radioimmuno-
logischen Thyreotropin-Bestimmung
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 11 381 (1973)
- 16 EVANS, H. M., J. A. LONG
The effect of the anterior lobe of the hypophysis ad-
ministered intraperitoneally upon growth and estrus
cycle in the rat
Anat. Rec. 21 61 (1921)
- 17 FAHLBUSCH, R., K. v. WERDER
Endocrine tests for evaluation of diagnosis and surgi-
cal treatment of pituitary adenomas with endocrine
activity
V. Intern. Congr. of Neurol. Surgery
Tokyo, Japan 1973
Excerpta med. (Amst.), Abstr. 59 (1973)

- 18 FAIN, J. N. , V. P. KOVACEV, R. O. SCOW
Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat
J. biol. chem. 250 3522 (1965)
- 19 FÖRSTER, H.
Laboratoriumsuntersuchungen beim Diabetes mellitus
In: MEHNERT H. u. K. SCHÖFFLING
Diabetologie in Klinik und Praxis, S. 122
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- 20 FÖRSTER, H. , M. HASLBECK, C. A. GESER, H. MEHNERT
Seruminsulin nach oraler Applikation von Glukose und Stärkesirup in unterschiedlichen Konzentrationen
Diabetologia 6 482 (1970)
- 21 FORBES, A. P. , P. H. HENNEMANN, G. GRISWOLD, F. ALBRIGHT
Syndrome characterized galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH. Comparison with acromegaly and normal lactation
J. Clin. Endocr. 14 3 (1964)
- 22 FORSYTH, I. A.
The detection of lactogenous activity in human blood by bioassay
J. Clin. Endocr. 46 IV-V (1969)
- 23 FORSYTH, I. A. , G. M. BESSER, C. R. W. EDWARDS, L. FRANCIS, R. P. MYRES
Plasma prolactin activity in inappropriate lactation
Brit. Med. J. 3 225 (1971)
- 24 FRANTZ, A. G. , D. L. KLEINBERG
Prolactin: Evidence that it is separate from growth hormone in human blood
Science 170 745 (1970)
- 25 FROMMEL, R.
Über puerperale Atrophie des Uterus
Geburtsh. u. Gynäk. 7 305 (1882)
- 26 GILBERT-DREYFUS, Z. , M. ARTHAUD, C. CHAPPON, P. HONIGMAN
Syndrome aménorrhée-galactorrhée. Diabète sucré par tumeur hypophysaire: Ses rapports avec le syndrome d'Argonz
Sem. Hôp. Paris 36 1597 (1960)

- 27 GOODMAN, H. M.
Effect of growth hormone on glucose utilization in
diaphragm muscle in absence of increased lipolysis
Endocrinology 81 1099 (1967)
- 28 GREENSPAN, F. S. , C. H. LI, M. E. SIMPSON, H. M. EVANS
Bioassay of hypophyseal growth hormone: The tibia test
Endocrinology 45 445 (1949)
- 29 HALES, C. N. , P. S. RANDLE
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate
Biochem. J. 88 137 (1963)
- 30 HALEWITHE, R. , W. W. PAINE
The dextrose tolerance curve in healths
Quart. J. Med. 19 393 (1926)
- 31 HANSEN, A. P.
Serum growth hormone patterns in female juvenile
diabetes
J. Clin. Endocr. 36 638 (1973)
- 32 HANSSEN, K. F. , P. TORJESEN
Increased serum prolactin in diabetic ketoacidosis,
relationship to serum osmolality and serum sodium
concentration
Intern. Symp. on Growth Hormone and related Peptides
Milan 1975
- 33 HARDY, J. F. , F. ROBERT, M. SOMMA, J. L. VEZINA
Acromégalie-gigantisme: Traitement chirurgical par
exérèse transsphénoïdale de l'adénome hypophysaire
Neurochirurgie 19 Suppl. 2 (1973)
- 34 HIPPOKRATES
Die Aphorismen (deutsch)
V, 39, S. 72
J. H. Ruhnlin, Universitäts Buchhändler
Helmstedt 1778
- 35 HORROBIN, D. F.
Prolactin: physiology and clinical significance
MTP Medical and Technical Publishing Co. LTD
Lancaster 1973
- 36 HOUSSAY, B. A. , A. BIASOTTI
Acción diabetogena de diversas hormonas hipofisarias
Rev. Soc. Argent. Biol. 14 297 1938

- 37 HOUSSAY, B. A. , E. ANDERSON, R. W. BATES, C. H. LI
Diabetogenic action of prolactin
Endocrinology 57 55 (1955)
- 38 HOUSSAY, B. A. , J. C. PENHOS
Diabetogenic action of pituitary hormones on adrenal-
ectomized hypophysectomized dogs
Endocrinology 59 637 (1956)
- 39 HUTCHINSON, W.
N. Y. Med. J. 67 341 (1898)
- 40 JACOBS, L. S. , I. K. MARIZ, W. H. DAUGHADAY
A mixed heterologous radioimmunoassay
J. Clin. Endocr. 34 484 (1972)
- 41 KLUGE, F. , A. C. GERB, N. BOSS, R. FAHLBUSCH, P. C. SCRIBA
Eine verbesserte fluorimetrische Cortisolbestimmung
im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische
Folgerungen bei NNR-Insuffizienz
Klin. Wschr. 48 929 (1970)
- 42 KÖBBERLING, J. , G. SCHWINN, H. DIRKS
Die Behandlung der Akromegalie mit Bromocriptin
Dtsch. Med. Wschr. 100 1540 (1975)
- 43 KRESTIN, D.
Spontaneous lactation associated with enlargement of
the pituitary; with report of two cases
Lancet 1 928 (1932)
- 44 LANDGRAF, R. , M. M. C. LANDGRAF-LEURS, A. WEISSMANN,
R. HÖRL, K. v. WERDER, P. C. SCRIBA
Prolactin: a diabetogenic hormone
Diabetologia 13 99 (1977)
- 45 LEWIS, V. J. , R. N. P. SINGH
Recovery of prolactin from human pituitary glands
In: Human Prolactin
Eds. J. L. PASTEELS, C. ROBYN
Excerpta Med. (Amst.) 1973
- 46 LIUZZI, A. , P. G. CHIODINI, L. BOTALLA, G. CREMASCOLI,
E. E. MÜLLER, F. SILVESTRINI
Decreased plasma growth hormone levels in acromegalics
following CB 154 administration
J. Clin. Endocr. 38 910 (1974)

- 47 LUFT, R., E. CERASI, C. A. HAMBERGER
Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly
Acta Endocr. 56 593 (1967)
- 48 LUFT, R., E. CERASI, S. WERNER
The effect of moderate and high doses of human growth
hormone on the insulin response to glucose infusion in
prediabetic subjects
Horm. Metab. Res. 1 111 (1969)
- 49 LUTTERBECK, P. M., J. S. PRYOR, L. VARGA, R. WENNER
Treatment of non puerperal galactorrhea with an ergot
alkaloid
Brit. Med. J. 3 228 (1971)
- 50 McGARRY, E. E., C. J. BECK
Growth hormones and prolactins: Biochemical immuno-
logical and physiological similarities and differences
Ann. N. A. Acad. Sci. 148 559 (1968)
- 51 McLEOD, R. M., M. B. BASS, S. C. HUANG, C. M. SMITH
Intermediary metabolism in the liver and adipose
tissue of rats with hormone-secreting pituitary tumors
Endocrinology 82 253 (1968)
- 52 MAGENDIE, M.
Leçons sur les fonctions et les maladies du système
nerveux
Paris 1839
- 53 MANNS, J. G., J. M. BODA
Effects of ovine growth hormone and prolactin on blood
glucose, serum insulin, plasma non esterified fatty acids
and amino nitrogen in sheep
Endocrinology 76 1109 (1960)
- 54 MAREK, J., J. PAV, J. SRAMCOVA
Insulin secretion and glucose tolerance in acromegaly
Endocrinology 68 300 (1976)
- 55 MARIE, P.
Sur deux cas d'acromégalie: Hypertrophie singulière
non congénitale des extrémités supérieures, inférieures
et céphalique
Rev. de med. 6 297 (1886)

- 56 MARSCHNER J., F. ERHARDT, P. C. SCRIBA
Calculations of the radioimmunoassay standard curve
by " spline function "
In: Radioimmunoassay and related procedures in
medicine, Vol. I
Eds. E. J. GARCIA, E. H. BELCHER
IAEA Wien 1974
- 57 MEHNERT, H., M. HASLBECK, H. FÖRSTER
Zur Prüfung der oralen Glukosetoleranz
Dtsch. Med. Wschr. 97 1763 (1972)
- 58 NICOLL, C. S., Z. YARON, N. NUTT, E. DANIELS
Effect of ergotamine tartrat on prolactin and growth
hormone secretion by rat adenohypophysis in vitro
Biol. of Reprod. 5 59 (1971)
- 59 NOEL, G. L., H. K. SUH, J. G. STONE, A. G. FRANTZ
Human prolactin and growth hormone release during
surgery and other conditions of stress
J. Clin. Endocr. 35 840 (1972)
- 60 delPOZO E., R. BRUN del RE, L. VARGA, H. FRIESEN
Inhibition of prolactin secretion in man by CB 154
J. Clin. Endocr. 35 768 (1972)
- 61 delPOZO, E., H. FRIESEN, P. BURMEISTER
Endocrine profile of a specific prolactin inhibitor:
Br-Ergocryptin (CB 154)
Schweiz. Med. Wschr. 103 847 (1973)
- 62 delPOZO E., L. VARGA, H. WYSS, G. TOLIS, H. FRIESEN,
R. WENNER, L. VETTER, A. VETTWILLER
Clinical and hormonal response to bromocryptin
(CB 154) in the galactorrhea syndromes
J. Clin. Endocr. 39 18 (1974)
- 63 RABEN, M. S.
Human growth hormone
Progr. Horm. Res. 15 71 (1959)
- 64 RABINOWITZ, D., G. A. KLASSEN, K. I. ZIERLER
Effect of human growth hormone on muscle and adipose
tissue metabolism in the forearm of man
J. Clin. Invest. 44 51 (1965)

- 65 RABINOWITZ,D. , T.J.MERIMEE, J.A. BURGESS
Growth hormone - insulin interaction
Diabetes 15 905 (1966)
- 66 RATHGEB,I. , B.WINKLER, R. STEELE, N. ALTSZULER
Effects of ovine prolactin administration on glucose
metabolism and plasma insulin levels in the dog
Endocrinology 88 718 (1971)
- 67 RENAULD.A. , R.C.SVERDLIK, L.L.ANDRADE
The effect of chronic prolactin administration upon
the blood sugar, insulin and free fatty acid response
to glucose loading in the dog
Acta.Diabet.Lat. 10 1286 (1973)
- 68 SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1972
- 69 SCHMIDT, F. H.
Methoden der Harn- und Blutzuckerbestimmung
In: PFEIFFER E. F. Handbook of Diabetes Mellitus
Vol. II 913 München: J. F. Lehmanns Verlag 1971
- 70 SELTZER, H. S. , E. W. ALLEN, A. C. HEBRON jr. , M. T. BRENNAN
Insulin secretion in response to glycemic stimulus :
relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 46 I 323 (1967)
- 71 SINHA, Y. N. , F. W. SELIBY, V. J. LEWIS, W. P. VANDERLAAN
A homologous radioimmunoassay for human prolactin
J. Clin. Endocr. 36 509 (1973)
- 72 SINKOFF, M. W. , R. C. deBODO
Prolactin as an insulin antagonist
Arch. Exp. Path. Pharm. 219 100 (1953)
- 73 SLUITER.W. J. , D. W. ERKELENS, D. REITSMA, H. DOORENBOS
Glucose tolerance and insulin release: a mathematical
approach. I. assay of the beta-cell response after oral
glucose loading
Diabetes 25 241 (1976)

- 74 SLUITER, W. J. , D. W. ERKELENS, D. REITSMA, H. DOORENBOS
Glucose tolerance and insulin release: a mathematical
approach. II. Approximation of the peripheral insulin
resistance after oral glucose loading
Diabetes 25 245 (1976)
- 75 SÖNKSEN, P. H. , F. C. GREENWOOD, J. P. ELLIS, C. LOWY,
A. RUTHERFORD, J. D. N. NABARRO
Changes on carbohydrate tolerance in acromegaly with
of the disease and in response to treatment
J. Clin. Endocr. 27 1218 (1967)
- 76 SOUVATZOGLOU, A.
Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen
LH-Bestimmung und der Stimulation der LH-Sekretion
Habilitationsschrift, München 1972
- 77 THORNER, M. O. , A. CHAIT, M. AITKEN, G. BENKER, S. R. BLOOM,
C. H. MORTIMER, P. SANDERS, A. STUARD-MASON, G. M. BESSER
Bromocryptin treatment of acromegaly
Brit. Med. J. 1 299 (1975)
- 78 TOURNAIRE, J. , D. PALLO, G. POUSSET, C. H. BIZOLLON,
I. BACHELOT
Diminution de la tolérance glucidique et hyperinsulinisme
dans l'adénome à prolactin
Nouv. Press Méd. 3 1705 (1974)
- 79 TUTWILER, G. F.
Diabetogenic activity of the anterior pituitary (a pro-
gress report)
Acta Diab. Lat. 13 177 (1976)
- 80 UHRY, P. , A. COHEN, R. BENHAMOU
Syndrome aménorrhée-galactorhée (syndrome d'Argonz
del Castillo). Association à un diabète. Origine émotive
possible
Le Diabète 5 209 (1960)
- 81 UTIGER, R. D. , M. L. PARKER, W. H. DAUGHADAY
Studies on human growth hormone; I. a radioimmunoassay
for human growth hormone
J. Clin. Invest. 41 254 (1962)

- 82 v. WERDER, K.
Wachstumshormone und Prolactinsekretion des Menschen
Urban und Schwarzenberg Manuskript
München Berlin Heidelberg 1975
- 83 WINKLER, B., I. RATHGEB, R. STEELE, N. ALTSZULER
Effect of ovine prolactin administration on free fatty
acid metabolism in the normal dog
Endocrinology 88 1349 (1971)
- 84 WITTE, A.
Der Einfluß von Polypeptidhormonen auf die Insulinse-
kretion. Untersuchungen an perfundierten Ratteninseln
Dissertation, München 1977
- 85 YALOW, R. S., S. A. BERSON
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39 1157 (1960)

LEBENS LAUF

Am 27. Januar 1953 wurde ich als zweiter Sohn des Kaufmannsehepaares Henry Weissmann und Bluma Weissmann, geb. Stecka in München geboren.

Im Herbst 1959 wurde ich in die Gebele-Volksschule in München eingeschult, die ich vier Jahre lang besuchte. Im Herbst 1963 trat ich auf das Münchener Luitpoldgymnasium über, wo ich das achte und das zehnte Schuljahr übersprang. Am 20. Juni 1970 bestand ich dort die Reifeprüfung.

Das Studium der Medizin begann ich im November 1970 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im Herbst 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Note gut, im Frühjahr 1973 die ärztliche Vorprüfung mit der Note sehr gut bestand.

Im Herbst 1973 famulierte ich an der II. Medizinischen Klinik der Universität München. Dort begann ich die Arbeit an der vorliegenden Dissertation. Im März 1975 famulierte ich an der Dermatologischen Universitätsklinik München. Das Staatsexamen bestand ich am 21. Juni 1976 mit dem Urteil sehr gut.

Vom 1. Januar 1977 bis 30. April 1977 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Dermatologischen Universitätsklinik München, anschließend bis 31. August 1977 an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München. Seit 1. November 1977 arbeite ich als Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring.

MEIN BESONDERER DANK GILT :

Herrn Priv.Doiz.Dr. R.Landgraf für die Überlassung des Themas,
die wertvollen Anregungen und die Korrektur der Arbeit,

Herrn Prof.Dr. E. Buchborn für die Übernahme des Koreferates ,

Herrn Prof.Dr. P. C. Scriba und Frau Dr. M. Landgraf-Leurs für
die freundliche Unterstützung und nützliche Hinweise,

Herrn Priv.Doiz.Dr. K. v. Werder und seinen Mitarbeiterinnen für
die Bestimmung der Hypophysenhormone,

Fräulein R. Hörl für stets freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft,

Herrn Dipl. Math. Bauer und Herrn Dr. Marschner für die Unterstützung
bei den statistischen Berechnungen und bei den Auswertungen der Radio-
immunoassays,

Herrn L. Bestler für die Anfertigung der Zeichnungen,

Fräulein F. Haag für die photographischen Arbeiten,

dem Sonderforschungsbereich 51 der Deutschen Forschungsgemeinschaft
für finanzielle Förderung dieser Arbeit.

